Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Johannes Hirschmann

Zur Anwendung der Elektrookulographie bei cerebralen Krankheiten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heinz-Jürgen Müller
aus Zwickau

1970

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Johannes Hirschmann

Zur Anwendung der Elektrookulographie bei cerebralen Krankheiten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heinz-Jürgen Müller
aus Zwickau

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. Klaus Mayer

1. Berichterstatter: Professor Dr. Johannes Hirschmann
2. Berichterstatter: Professor Dr.-Ing. Horst Tischner

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Inhaltsübersicht

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Elektrophysiologische Grundlagen und Entwicklung zum EOG	
1.2 Heutiger Stand der Erkenntnisse	
2. Fragestellung	3
3. Apparativer Aufwand	4
3.1 Drehstuhl	
3.2 Hautelektroden mit Kopfposition	
3.3 Verstärker	
3.4 Lichtkasten	
4. Gang der Untersuchungen	7
4.1 Vorbereitungen	
4.2 Durchführung	
5. Auswertung der Ergebnisse	9
5.1 Auswertung der EOG-Kurve	
5.2 Auswertung des Spannungs-Zeit-Diagramms	
6. Fehlerquellen	11
6.1 Übertemperierter Raum	
6.2 Ungenauer Lichtkastenabstand	
6.2.1 Ungenauer Blickwinkel	
6.2.2 Verschiedene Lichtintensitäten	
6.3 Blenden der Versuchspersonen	
6.3.1 Tränen und/oder	
6.3.2 Augenzwinkern	
6.4 Lockere Gummigurte	
6.5 Überschießende Augenbewegungen und Lidschlag	
6.6 Ruckartige Augenbewegung	
7. Untersuchungsgut	14
7.1 Gesunde Versuchspersonen	

7.2 Personen mit Hirntrauma
7.3 Personen mit cerebraler Mangeldurchblutung
7.4 Personen vor und nach Ronicolinfusion

8. Statistische Auswertung 16
8.1 Voraussetzungen
8.2 Auswertung innerhalb der Versuchsgruppe
8.3 Vergleich zwischen den Versuchsgruppen
8.3.1 Vergleich der Varianzen
8.3.2 Vergleich der Mittelwerte
8.3.3 Vergleich der Korrelationskoeffizienten
8.3.4 Vergleich der Regressionsgeraden

9. Ergebnisse 22
9.1 Innerhalb der Versuchsgruppen
9.2 Vergleich der Versuchsgruppen

10. Besprechung der Ergebnisse 29
10.1 Gesetzmäßigkeiten aller Diagramme
10.2 Ergebnisse innerhalb der Gruppe
10.3 Gruppenvergleiche
10.3.1 Vergleich der Varianzen und Mittelwerte
10.3.2 Vergleich der Korrelationen
10.3.3 Vergleich der Regressionsgeraden

11. Zusammenfassung 34

12. Schlußwort 38

13. Bibliographischer Nachweis 39

14. Lebenslauf 43

15. Abbildungen

1. Einleitung

1.1 Elektrophysiologische Grundlagen

Sekretorische Zellen und Neuren erzeugen elektrische Spannungen. Strukturen dieser Art finden sich, auf den Mittelpunkt des Auges bezogen, radial angeordnet in der Netzhaut. Sie liegen in gleichsinniger Ausrichtung nebeneinander und bewirken am Vertebratenauge ein negatives Verhalten des Fundus gegen die Cornea (Abb. 1a).

DU BOIS-REYMOND [7]* entdeckte 1849 am isolierten Fischauge eine Spannung, deren Zunahme bei Retinabelichtung HOLMGREN [14] 1880 beschreibt. DEWAR und McKENDRICK [6] versuchten den Ursprungsort durch verschiedene Versuchsbedingungen zu entdecken. Legten sie an die Vorder- und Hinterseite der Retina zwei unpolarisierbare Elektroden, so zeigte sich bei deren Verbindung über ein Voltmeter eine stets positive Ladung der Retinafaser- gegenüber der Pigmentseite.

BECK und andere [3, 5, 19, 20] stellten am Cephalopodenauge die gleiche Erscheinung, jedoch mit entgegengesetzter Polarität fest. Sie führten dies darauf zurück, daß in der Avertebratenretina die lichtempfindlichen Zellen eine Anordnung besitzen, die dem Vertebratenauge 180° entgegengesetzt ist; die Rezeptoren sind dem Licht zugewandt. Man nennt diese Augen evers (Abb. 1b) zum Unterschied zu den Augen der Wirbeltiere.

---

* Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Schrifttumverzeichnis p. 39

Bezogen auf die Lage des Retinaepithels sind die Polaritäten der Spannungsquellen im inversen und eversen Auge gleich; das freie Ende der Rezeptorzelle hat ein negatives Potential gegenüber der dazugehörenden Nervenfaser. Am Augenmodell konnte WESTERLUND [27] nachweisen, daß die hemisphärische Form der Retina diese Polung - gleichsam als läge ein einziger Generator in der Augensehachse - bewirkt.

Legt man eine über ein empfindliches Röhrenvoltmeter gegen Erde geschaltete Hautelektrode, die mit den Ohren des Probanden verbunden ist, an den lateralen Lidrand, so ändert sich bei horizontaler Augenbewegung die Polarität der Spannung. Bei Abduktion nähert sich die positive Cornea, bei Adduktion der negative Fundus der Elektrode, und man erhält einen jeweils entgegengesetzten Ausschlag des Meßinstrumentes. Diese Methode wurde von SCHOTT [21] zur Aufzeichnung von Augenbewegungen verwendet und bewährt sich in der Flugmedizin und der Grundlagenforschung des Lesens sowie des Nystagmus.

FENN und HURSH [9] zeigten, daß die abgegriffene Spannung dem Blickwinkel bis 45° proportional ist. 1949 änderten FENN, GALAMBOS, OTIS und RAHN [8] die Versuchsanordnung dahingehend ab, daß sie das Auge einen konstanten Blickwinkel durchlaufen ließen und die verschiedenen Versuchsbedingungen entsprechenden Spannungen je Grad Blickwinkel maßen, wobei Bulbusabweichungen von 1° bereits registrierbar sind [17] .

Die Spannungsableitung unter diesen Voraussetzungen nennt man Elektrooculographie (EOG).

1.2 Heutiger Stand der Erkenntnisse

Da diese Methode ohne viel Aufwand Aufschluß über den Spannungsverlauf am dunkel- und helladaptierten Auge gibt, wurde das EOG auch in die klinische Diagnostik einbezogen.

FRANCOIS, VERIEST und de ROUCK [10] verwendeten das EOG zur Diagnose bei Farbenblindheit, Retinadegeneration, Chorioretinitis und Glaukom, G. ten DOESCHATE und I. ten DOESCHATE [22] bei Hemeralopie, GLIEM [12] bei Contusio bulbi und BAUM [2] bei Tumor cerebri, Hirnverletzungen und cerebraler Mangeldurchblutung.

2. Fragestellung

Es wurde versucht, für gesunde Versuchspersonen (Vpn), die als Kontrollgruppe dienten, bei dunkel- und helladaptierten Augen eine Normalkurve festzulegen. Sie ist definiert als die durch arithmetische Mittelung sämtlicher EOG-Kurven der Kontrollgruppe gefundene Durchschnittskurve. Zusätzlich schien es zweckmäßig, innerhalb der Einzelkurven Kardinalpunkte festzusetzen und zueinander in Beziehung zu bringen. Der Steigungswinkel der Spannungszunahme wurde als Kurvenkriterium neu eingeführt.

Im Vergleich zur Normalkurve wurden drei Personengruppen untersucht:

1. chirurgisch gesicherte ungedeckte Hirntraumen,
2. klinisch und angiographisch gesicherte cerebrale Mangeldurchblutungen,

3. Vpn vor und nach Infusion eines gefäßerweiternden Mittels (Ronicol^{R} = ß-Pyridyl-carbinol in 500 ml Rheomarcrodex).

Schließlich gingen wir der Frage nach, ob das EOG in dem Diagnostikspektrum bei den genannten zwei Krankheitsbildern zu verwerten ist.

3. Apparativer Aufwand

Es wurde die von ARDEN, BARRADA und KELSEY [1] angegebene Methode übernommen.

3.1 Drehstuhl

Die Vp sitzt auf einem von Dr.-Ing. F. TÖNNIES [23] entwickelten und gegen Wechselspannungseinflüsse durch Erdung abgeschirmten Drehstuhl.

Die unbedingt erforderliche Bewegungslosigkeit des Probanden während der Versuchsdauer wird durch verstellbare Kopfstütze, Armlehne und Fußhalter gewährleistet.

3.2 Hautelektroden mit Position

Für die abzuleitenden Spannungen wurden drei relativ große Oberflächenelektroden (15 x 28 mm^2) aus Silberblech der Firma Schwarzer, München, verwandt. Zu ihrer Befestigung wurde um den Kopf ein 5 cm breiter, straff sitzender Gummigurt gelegt, der über Brauen und Hinterkopf verlief (Abb. 2). An ihm wurde in Schläfenhöhe ein weiteres unter dem Kinn verlaufendes Gummiband mit Steckknöpfen nach Art eines Sturmriemens befestigt.

Zur Fixierung der drei notwendigen Gesichtselektroden wurden diese mit nicht zu wenig Kontaktelektrodenpaste versehen und unter die Gummiriemen geschoben. Bei ruhig sitzender Vp ist die Anpreßkraft ausreichend.

Es wurden je eine Elektrode auf den vorderen lateralen Rand (1 und 3) der Orbita und eine auf der Glabella (2), möglichst nahe der Nasenwurzel plaziert (Abb. 3). Zusätzlich schalteten wir die beiden Ohrläppchen mit Hilfe zweier Elektroden (4, 5) in Form von Ohrklemmen gegen Erde.

3.3 Verstärker

Die an den Elektroden 1, 2 und 3 abgegriffenen Spannungen wurden mit Hilfe eines EEG-Gerätes der Firma Schwarzer, München, verstärkt und getrennt aufgezeichnet. Die Empfindlichkeit des Gerätes lag bei 400 μV/cm; die Aufzeichnung erfolgt in rechtwinkligen Koordinaten. Die obere Grenzfrequenz wurde auf 70 Hz, die Zeitkonstante des Verstärkers auf 2 sec eingestellt. Der Apparat verfügt über eine Anordnung zur elektrischen Eichung und auswechselbare Einlegegetriebe zur variablen Papiervorschubgeschwindigkeit, die während der Versuche 12 cm/min betrug.

3.4 Lichtkasten

Die Vp führte horizontale Augenbewegungen mit einem Blickwinkel von $\pm$ 15° aus (Abb. 4). Als Fixierungspunkte standen ihr zwei rote Glimmlämpchen zur Verfügung (Abb. 5). Diese waren hängend auf halber Höhe einer 117 x 42 cm^2 großen Milchglasscheibe befestigt, die als Vorderwand eines auf einem fahrbaren Gestell montierten Lichtkastens aus Holz diente. In diesem hingen waagerecht zwei blauleuchtende Kunstlichtröhren je 40 Watt mit einem senkrechten Abstand von 20 cm zueinander. Eine zum Milchglas zusätzliche gleichmäßige Lichtverteilung wurde durch geriffeltes Silberpapier erreicht, welches die Hinterwand des Lichtkastens auskleidet. Man erreicht damit ohne Blendung der Vp eine gleichförmige Ausleuchtung der Retina und als Folge eine maximale Differenz zwischen Dunkelheit und Belichtung der dunkeladaptierten Netzhaut.

Die Glimmlampen sind durch Gummisauger am Glas befestigt. So besteht die Möglichkeit, sie in ihrer vertikalen Lage zu verändern und die Blickwinkelebene waagerecht zu halten. Der Abstand 2a der Lämpchen zueinander und die Strekke b (Cornea-Milchglas) wurde bei jedem Versuch konstant gehalten.

Ein sofortiges Aufleuchten beider Röhren beim Anschalten des Lichtkastens wird durch einen Kondensator erreicht. Es fällt so das anfängliche Flackern weg, mit dem Beleuchtungskörper dieser Art gewöhnlich zu leuchten beginnen.

Die Versuche fanden in einem vollständig verdunkelten Raum statt.

4. Gang der Untersuchungen

4.1 Vorbereitungen

Um bei allen Vpn gleiche Versuchsbedingungen zu erhalten, war der Raum bereits bei Betreten des Patienten bis auf die Deckenbeleuchtung abgedunkelt. Nach einigen erklärenden Worten über die Versuchsdauer setzte sich die Vp auf den Drehstuhl. Brillenträger nahmen die Brille ab. Es wurde auf eine möglichst bequeme Gesamtkörperhaltung geachtet, um nicht vorzeitig Ermüdungserscheinungen und eine damit verbundene Unruhe mit nachlassender Konzentration hervorzurufen.

Nach dem Anlegen der beiden Gummiriemen und der mit der Paste betrichenen Elektroden wurde der Lichtkasten durch Messung mit einem Bandmaß auf eine Entfernung von 109 cm von den Augen gebracht und die Glimmlampen nach Augenmaß

auf die Augenhöhe der Vp eingestellt. Dem Patienten wurden nunmehr die Versuchsanweisungen gegeben.

Die Zeit wurde mit einer Stoppuhr ermittelt.

Da starres Anvisieren eines Punktes zu sehr ermüdet, wurden die besten Erfahrungen durch die Aufforderung, ein etwa handgroßes Gebiet zwischen den Glimmlampen im Auge zu behalten, gemacht. Die Kontrolle hierüber hat man laufend in der EOG-Aufzeichnung. Während der Verstärker vorbereitet wurde, übten die Vpn selbständig.

Als erstes wurde das Gerät auf "Eingang" geschaltet. Anschließend wurde die Haftung der Elektroden geprüft, da sich bei schlechtem Sitz im zugehörigen Kanal der Wechselstrom des Netzes bemerkbar machte.

Die Eichung wurde auf 200 µV entsprechend 5 mm Zeigerausschlag festgelegt. Es empfiehlt sich, diese Höhe mit dem Stechzirkel zu prüfen. Durch erneutes Umschalten auf "Eingang" wurde die richtige Durchführung der Augenbewegungen kontrolliert und die Probanden nochmals gefragt, ob sie inzwischen etwas störe oder behindere.

4.2 Durchführung

Die Vp sah je Minute 10 sec lang in gleichmäßigem Rhythmus von Fixierungspunkt zu Fixierungspunkt. Die Schnelligkeit der Bewegung wurde ihr anheim gestellt. Einzige Bedingung war, die Augenbewegung in einem Zuge, und - wenn möglich - ohne Lidschlag durchzuführen. Die Anweisungen lauteten: "Achtung - los", und nach 10 sec "fertig". In den 50 dazwischenliegenden Sekunden mußte die Vp geradeaus blicken. Hierauf begann die eigentliche Kurvenaufzeichnung. Nach

einer Eingewöhnungszeit von 10 min wurde der Raum vollständig verdunkelt und während 15 min die Spannungsschwankungen aufgezeichnet. Nach Ablauf dieser Dunkelzeit wurde der Lichtkasten eingeschaltet und wiederum über 15 min registriert. Nach einer abschließenden Eichung erfolgte die Elektrodenabnahme vom Kopf des Patienten.

5. Auswertung der Ergebnisse

5.1 Auswertung der EOG-Kurve

Mit hinreichender Genauigkeit wurden bereits während des Versuches die Ausschläge in einem Kanal mit Hilfe des in Halbmillimeter eingeteilten Lineales gemessen. Die Augenbewegungen werden periodisch auf dem Papier abgebildet (Abb. 6). Die steilen Anstiege sind Ausdruck der Augenbewegungen, die jeweils oben und unten registrierten langsam abfallenden Kurventeile entsprechen dem durch die Zeitkonstante des Verstärkers hervorgerufenen Zurückgehens des Ausschlags. Es wurden für 6 bis 10 Auslenkungen die steilen Anstiege ermittelt und das arithmetische Mittel bestimmt. Auf diese Art erhält man für die drei verschiedenen Beleuchtungszeiten insgesamt 40 gemittelte Größen, entsprechend 40 Minuten reiner Versuchsdauer.

Zur weiteren Auswertung wurde Millimeterpapier von der Größe DIN A 4 verwendet und auf der Abszisse die Zeit (1 min ≙ 5 mm), auf der Ordinate die Spannung (200 µV ≙ 10 mm) aufgetragen (Abb. 7). In dieses Diagramm wurden die gemittelten Werte eingetragen.

Es ist derart orientiert, daß es von links nach rechts zu lesen ist und einem Anstieg der Kurve eine Zunahme der Spannung entspricht.

5.2 Auswertung der Spannungs-Zeit-Diagramme

Jede Vp lieferte so ein Spannungs-Zeit-Diagramm, in welchem Kardinalpunkte festgelegt und gemessen wurden. Eine Schwierigkeit bestand in der Bestimmung des bei dem Anschalten des Lichtkastens entstandenen Spannungsanstiegwinkels φ .

Da die Verbindung der gemittelten Werte im Diagramm keinen glatten Kurvenverlauf ergibt, wurde als erstes geprüft, ob das menschliche Auge in der Lage ist, eine Kurve zu glätten. Nachdem unter das Kurvenblatt eines Spannungsverlaufes sechs transparente Papierbögen gelegt waren, wurden die zu jeder Minute gehörigen Werte im Bereich der Dunkel- und Hellzeit mit einer Nadel durch die sieben Papiere gestochen. Auf diese Art befand sich auf jeder der sechs Pauspapiere eine dem Original gleiche Kurve. Anschließend wurden die Bögen an sechs verschiedene Personen mit der Aufgabe verteilt, eine resultierende Kurve zu zeichnen. Legt man die ausgezogenen Kurvenzüge übereinander und hält sie gegen das Licht, so zeigt sich eine beinahe vollständige Deckung. Lediglich im Anfangs- und Endbereich ergaben sich minimale Abweichungen. Die Tangente in dem Punkt maximalsten Anstieges wurde mit Hilfe eines einfachen geometrischen Verfahrens [4] eingetragen (Abb. 8).

Es wurde ein ebener randloser Metallspiegel verwendet, der mit einer Kante so auf die Zeichenebene aufgesetzt wird, daß die aufliegende Kante die Kurve an dem bezüg-

lich der Tangentenrichtung interessierenden Kurvenpunkt rechtwinklig schneidet. Dann dreht man den Spiegel um die den Schnittpunkt zwischen Spiegelkante und Kurve enthaltende senkrechte Achse in die Lage, für die das Kurven-Spiegelbild die tatsächliche Kurve ohne Knick fortsetzt. Trifft das zu, so schneidet die auf der Zeichenfläche aufsitzende Kante die Kurve im rechten Winkel. Jetzt wird an die Spiegelfläche ein rechtwinkliges Dreieck mit seinem rechten Winkel angelegt. Nun fällt die zu dem anderen Schenkel des rechten Winkels gehörende Dreieckseite mit der gesuchten Tangentenrichtung zusammen.

Auf Grund der Beziehungen Gegenkathete zu Ankathete wurde aus der Kurve der Tangens des Winkels φ berechnet (Abb. 7). Als weitere Punkte wurden die niedrigste Spannung während der Dunkelheit U_{min}, die höchste Spannung bei Ausleuchtung der Retina U_{max}, die Differenz von beiden ΔU und die Zeit t_{max}, die zwischen Anschalten des Lichtkastens und Erreichen von U_{max} verging, ermittelt. Die Zeitspanne vom Ausschalten der Deckenbeleuchtung bis zum Zeitpunkt von U_{min} ist unklar abgegrenzt, da sich die Spannung asymptotisch dem Punkt U_{min} nähert.

6. Fehlerquellen

6.1 Übertemperierter Raum

Durch die Verdunklung ist der Untersuchungsraum hermetisch gegen Frischluft abgeschlossen und wird durch das EEG-Gerät merklich aufgeheizt. Sobald die Vp transpiriert, kommt es zum "Schwimmen" der Elektroden auf der Haut und zu Störungen durch das magnetische Streufeld des Wechselstroms von 50 Hz. Es müssen die entsprechenden Elektroden

gesäubert und neu mit Elektrodenpaste bestrichen werden. Vermieden wird diese Störung durch einen Ventilator.

6.2 Ungenauer Lichtkastenabstand

6.2.1 Ungenauer Blickwinkel

Da die Kopfstütze von Fall zu Fall neu eingestellt werden muß, genügt es nicht, für den Lichtkasten am Boden einen Standpunkt zu markieren; es ist vielmehr notwendig, die Entfernung Auge - Glasscheibe in jedem Versuch jeweils neu auszumessen. Unseren Erfahrungen nach kann die unterschiedliche Kopfhaltung diesen Abstand um $\pm$ 7 cm ändern. Dies ist bei den vorliegenden Maßen gleichbedeutend mit einem Fehler von $\pm 3^{0}$.

6.2.2 Verschiedene Lichtintensitäten

Nicht nur im Blickwinkel macht sich diese Differenz bemerkbar, sondern auch in der Intensität des auf die Retina treffenden Lichtes, von dem die Spannungszunahme nach dem WEBER-FECHNERschen Gesetz abhängt (DEWAR und McKENDRICK, WALLER [6,25]).

6.3 Blenden der Versuchspersonen

6.3.1 Tränen

Beim Anschalten des Lichtkastens neigt das dunkeladaptierte Auge zur Tränensekretion. Es wurde versucht, vor allem ein Überlaufen der Tränen aus dem Conjunktivalsack und damit eine direkte Leitung der Flüssigkeit von geringem Widerstand zwischen Bulbus und Elektrode durch häufige Lidschläge im Moment des Einschaltens zu vermeiden. Nach 20 bis 30 sec hört meist die erhöhte Absonderung

auf. Man stellt sich am besten neben die Vp und streicht leicht die an den unteren Lidwimpern hervorquellende Flüssigkeit mit einem Tupfer ab.

6.3.2 Augenzwinkern

Selten konnten Vpn beobachtet werden, die durch das Licht so stark irritiert waren, daß sie die Augen zukniffen und stark zwinkerten. Solange die Elektroden nicht ihre Lage ändern, ist das Ergebnis brauchbar. Die aufgezeichneten Muskelspannungen des M. orbicularis oculi beschriftet man mit "Artefakt" in der Kurve.

6.4 Lockere Gummigurte

Kommt es im Laufe der Untersuchung zu einem Abgleiten des elastischen Bandes über die Augen, so ist eine Nachstellung während des Versuches unmöglich, da dies stets mit einer Lageänderung der Elektroden verbunden ist.

6.5 Überschießende Augenbewegungen und Lidschlag

Hauptsächlich nervöse Vpn neigten zu überschießenden Augenbewegungen, die mit einer sofortigen Korrektur durch Fixation der Glühlämpchen ausgeglichen wurden. In der EOG-Kurve zeigen sich schmale spitze Ausschläge mit einem stufenförmigen Absatz im abfallenden Teil der Spannung. Bei der Auswertung entspricht dieser Augenblickswert der tatsächlichen Spannung, der durch die Fixierung der seitlichen Blickwinkelbegrenzung hervorgerufen wird. Langsameres Überstreichen des Blickwinkels vermeidet dieses Überschießen.

Daß derartige Ausschlagsformen durch die Korrektur des Blickes nach medial verursacht werden, konnte durch Führung der Augen mit Hilfe eines horizontal bewegten Licht-

punktes gezeigt werden. Sprang die optische Achse des Auges nach Überschreiten der seitlich gegebenen Begrenzung auf den Fixationspunkt zurück, so erhielt man ebenfalls die oben beschriebenen Spannungsabläufe.

Kam es während der rhythmischen Augenbewegung zum Lidschlag, so wurden Ausschläge, die für überschießende Bewegungen typisch sind, registriert.

6.6 Ruckartige Augenbewegungen

Unterschritt die Winkelgeschwindigkeit einen Grenzwert, so waren die Augenmuskeln nicht mehr fähig, eine zusammenhängende Bulbusdrehung zu vollziehen. Es kam zum ruckartigen Überstreichen kleiner Teilblickwinkel und als Folge zu treppenförmigen Zacken im Kurvenbild.

7. Untersuchungsgut

7.1 Gesunde Versuchspersonen

Altersmäßig handelte es sich um Personen zwischen 18 und 50 Jahren, die sich aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen zur Verfügung gestellt haben. Hinzu kamen Studenten im Alter zwischen 19 und 25 Jahren.

Bei der Summenableitung (Spannung U_{13}, Abb.3) betrug die Zahl N der Vpn 49; von 32 Vpn wurden gleichzeitig Einzelableitungen (Spannungen U_{12} und U_{23}) vorgenommen, so daß 64 Einzelaugenkurven vorlagen. Von augenärztlicher Seite war die Gruppe unauffällig.

7.2 Versuchspersonen mit Hirntrauma

Diese Gruppe umfaßte 14 Personen mit ungedeckten operativ gesicherten Hirnverletzungen, die sich vom Versorgungskrankenhaus und der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen zu dieser Untersuchung bereit erklärt hatten. Innerhalb der Gruppen war der Hirnsubstanzverlust nicht nur auf ein Großhirngebiet beschränkt. Die Verletzungen lagen 2 bis 25 Jahre zurück. Ein Teil der Patienten stand unter der Einwirkung sedierender Medikamente.

7.3 Personen mit cerebraler Mangeldurchblutung

Hierbei handelte es sich um Patienten aus der Neurologischen Klinik Tübingen, deren klinische Symptome auf eine cerebrale Mangeldurchblutung schließen ließen, welche zusätzlich mit Hilfe der Vertebralis- oder Carotisangiographie einwandfrei röntgenologisch gesichert worden war.

Die Gruppe gliederte sich folgendermaßen auf:

a. 7 Patienten mit multipel verteilter Gefäßstenosierung durch Arteriosklerose und Plaques,

b. 1 Patient mit Vertebralisstenose,

c. 6 Patienten mit Stenose oder Verschluß der Carotis interna und/oder Siphonstenose.

Bei allen 14 Vpn wurden Summen- und Einzelableitungen gleichzeitig durchgeführt.

Bei den beiden Patientengruppen gestaltete sich der Untersuchungsgang oft schwierig, da die Vpn auf Grund ihrer Wesensänderung und intellektuellen Einschränkung während des Versuches mehrmals nicht mehr mitarbeiteten oder die Elektroden zu entfernen versuchten. Bei den cerebralen Mangeldurchblutungen konnten die schwersten Fälle nicht untersucht werden, da eine über eine Dreiviertelstunde eingenommene sitzende Haltung die Hirndurchblutung zur Dekompensation gebracht hätte.

7.4 Personen vor und nach Ronicolinfusion

Von 9 Vpn wurde zuerst ohne Medikament eine EOG-Kurve abgeleitet. Anschließend oder am folgenden Tag erfolgte die Infusion von 500 ml Rheomacrodex mit 2 500 mg Ronicol^{R}. Als Maßstab der Tropfgeschwindigkeit wurden die Angaben der Vp über das Hitzeempfinden im Körper gewertet. Sofort nach Beendigung der Infusion wurde das EOG abgeleitet.

8. Statistische Auswertung

8.1 Voraussetzungen

Die Gruppen wurden nicht als geschlossene Einheiten untersucht; die Reihenfolge der Vpn war vielmehr zufällig. Bei Prüfung jeder Null- oder Alternativhypothese wurde der Student-Test (t-Test) zweiseitig durchgeführt. Hierfür wurde die bei medizinischen Problemen übliche Signifikanzwahrscheinlichkeit von $2\alpha = 0{,}05$ verwendet mit α als zweiseitige Signifikanz- oder Irrtumswahrscheinlichkeit [28, p.153].

Die für den Student-Test nötige Voraussetzung der Normalverteilung wurde mit Hilfe des Wahrscheinlichkeits-

netzes geprüft [26] . Dieser Prüfung konnten nicht die Kurvenmerkmale der Vpn mit cerebraler Mangeldurchblutung, Hirntraumen und Ronicolinfusion bei Summenableitung unterzogen werden, weil die Gesamtzahl N der Stichproben zu gering war. Da die Variablen der anderen Gruppenkurven (Summenableitung: 49 Augen von Normal-Vpn; Einzelableitung: 28 Augen von Vpn mit cerebraler Mangeldurchblutung, 64 gesunde Einzelaugen) eine Normalverteilung zunächst nicht ausschlossen (Abb. 9 - 12), wurde auch für die nicht auf Normalverteilung geprüften Probandengruppen eine GAUSSsche Verteilung angenommen.

Nach Einzeichnen der für ein Merkmal durch den Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung s definierten Summengeraden in das Wahrscheinlichkeitsnetz wurden die errechneten prozentualen Klassensummenwerte eingetragen. Ihre Abweichungen von der Sollgeraden überschritten in kleinem Fall die aus einem Nomogramm ermittelten Signifikanzgrenzen $2\alpha = 0{,}05$.

Die folgenden Prüfmethoden und Gleichungen wurden dem Kapitel "Statistik" der Wissenschaftlichen Tabellen, Firma Geigy, Basel, 6. Auflage, entnommen [28] . Die Berechnung aller Werte erfolgte mit dem elektronischen Rechengerät Combitron der Firma Diehl in der Universitäts-Augenklinik Tübingen.

8.2 Auswertung innerhalb der Versuchsgruppen

Für die auf p. 11 beschriebenen Merkmale jeder Spannungs-Zeit-Kurve U_{min}, U_{max}, ΔU, $tg\varphi$ und t_{max} wurden innerhalb der Stichprobe folgende Werte berechnet:

Arithmetischer Mittelwert

$$\bar{X} := \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{i=N} x_i \quad , \qquad (8-1)$$ *)

Standardabweichung

$$s_o := \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{i=N} (x_i - \bar{X})}{N-1}} \quad . \qquad (8-2)$$

Die Rechenmaschine arbeitete mit der erweiterten Standardabweichung

$$s := \sqrt{\frac{1}{N-1} \left[\sum_{i=1}^{i=N} x_i^2 - \frac{1}{N} \left(\sum_{i=1}^{i=N} x_i \right)^2 \right]} \quad ,$$

Standardabweichung des Mittelwertes $\bar{x}$

$$s_{\bar{x}} := \frac{s}{\sqrt{N}} \quad . \qquad (8-4)$$

Trägt man in einem Koordinatensystem auf der Abszisse x das Minimum, auf der Ordinate y das Maximum auf und zeichnet die zusammengehörigen Wertepaare U_{min} und U_{max} für jede EOG-Kurve einer Vp als Punkt ein, so erhält man eine Punktwolke, um die eine einhüllende Ellipse gezeichnet werden kann. Ähnliche Punkthaufen findet man beim Auftragen von

$tg\varphi$	in Abhängigkeit von	U_{min}	$tg\varphi$	$= f(U_{min})$
$tg\varphi$	" "	" U_{max}	$tg\varphi$	$= f(U_{max})$
$tg\varphi$	" "	" ΔU	$tg\varphi$	$= f(\Delta U)$

Die Meßpunkte liegen so, daß man durch sie eine Gerade, die Regressionsgerade zu führen vermag. Eine Verbindung der Punkte mit einer Kurve zweiten oder höheren Grades erscheint nicht notwendig. In Abb. 13 - 15 sind Beispiele dargestellt.

---

*) Das Zeichen: = ist als Definition zu lesen.

Nach dieser Feststellung wurden die zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten und der Regressionsgeraden nötigen Werte, so wie diese selbst, ermittelt. Es gelten die folgenden Definitionen:

Kovarianz

$$s_{xy} := \frac{\sum_{i=1}^{i=N} (x_i - \bar{X})(y_i - \bar{Y})}{n-1} \qquad (8-5)$$

(n = Anzahl der Wertepaare),

Regressionskoeffizient

$$b_{yx} := \frac{s_{xy}}{s_x^2} \; ; \quad b_{xy} := \frac{s_{xy}}{s_y^2} \; , \qquad (8-6)$$

Varianz der Regressionskoeffizienten

$$s^2_{b_{yx}} := \frac{s_y^2}{s_x^2} \cdot \frac{1-r^2}{n-2} \; , \qquad (8-7)$$

Korrelationskoeffizient

$$r := \sqrt{b_{xy} \cdot b_{yx}} \; , \qquad (8-8)$$

Regressionsgerade

$$y = \bar{Y} + b_{yx}(x - \bar{X}) \qquad (8-9)$$

$$y = a_{yx} + b_{yx} \cdot x \; ,$$

mit $a_{yx} := \bar{Y} - b_{yx} \cdot \bar{X}$,

Toleranzgrenzen

$$y_f(x) = \bar{Y} + b_{yx}(x + \bar{X}) \pm t_{2_\alpha} \cdot S_T \qquad (8-10)$$

wobei

$$S_T = s_y \cdot x \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x-\bar{X})^2}{s_x^2 (N-1)}} \qquad (8-11)$$

Vertrauensgrenzen

$$y_f(x) = \bar{Y} + b_{yx}(x-\bar{X}) \pm t_{2\alpha} \cdot s_{y/x} \quad (8-12)$$

wobei $$s_{y/x} = \sqrt{s^2_{b_{yx}} \left[\frac{s_x^2 (N-1)}{n} + (x-\bar{X}) \right]} \quad (8-13)$$

ist.

Der Anschaulichkeit wegen wurden die Toleranzgrenzen für eine niedere Korrelation r = 0,6, die Vertrauensgrenzen für eine hohe Korrelation r = 0,9 berechnet (Abb.14,15).

Die Prüfung des Korrelationskoeffizienten r und damit der Regressionskoeffizienten b_{yx} und b_{xy} gegen Null wurde mit Hilfe der Geigytabellen [28, p. 61] vorgenommen.

8.3 Vergleich zwischen den Gruppen

8.3.1 Vergleich der Varianzen

Um Unterschiede zwischen den statistischen Werten der Stichproben festzustellen, wurde die gesunde Vpn-Gruppe gegen die restlichen drei untersucht.

Nach Prüfung der Varianz auf Homogenität ($s_1 = s_2$) oder Heterogenität ($s_1 \neq s_2$) der Variablenverteilung mit dem F-Test [28, p. 32]

$$F := \frac{s_1^2}{s_2^2} \quad (s_1 > s_2) \quad (8-14)$$

- mit s_1 und s_2 als Standardabweichung der beiden Gruppen - wurde der Mittelwertsvergleich der Merkmale durchgeführt.

8.3.2 Vergleich der Mittelwerte

Lag Homogenität der Standardabweichung vor, so wurde nach Schätzung der gemeinsamen Standardabweichung

$$s_v = \sqrt{\frac{s_1 (N_1 - 1) + s_2 (N_2 - 1)}{N_1 + N_2 - 2}} \qquad (8-15)$$

die Schätzung der Standardabweichung der Mittelwertdifferenz $d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$

$$s_{v_d} = s_v \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}} \qquad (8-16)$$

berechnet. Der Prüfquotient beträgt

$$\frac{d}{s_{v_d}} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_{v_d}} \quad . \qquad (8-17)$$

Waren die Varianzen heterogen, so wurde die gemeinsame Standardabweichung nach

$$s_{v_d} = \sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}} \qquad (8-18)$$

ermittelt.

8.3.3 Vergleich der Korrelationskoeffizienten

Die sich in zwei Gruppen entsprechenden Korrelationskoeffizienten wurden mit dem Quotienten

$$\xi = \frac{z_1 - z_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1 + 3} + \frac{1}{n_2 + 3}}} \qquad (8-19)$$

auf Unterschiedlichkeit geprüft. Die Transformation der r- in z-Werte erfolgte mit der in [28, p. 62] angegebenen Methode.

8.3.4 Vergleich der Regressionsgeraden

Voraussetzung für einen Vergleich der Regressionsgeraden ist der signifikante Unterschied der Korrelationskoeffizienten gegen Null. War dies nicht der Fall, wurde ein Vergleich nicht durchgeführt, auch wenn auf Grund der Punktwolke eine 95%ige Sicherung bei höherem N zu erwarten war.

Als Prüfquotient des Unterschiedes zweier Regressionsgeraden wurde der Quotient

$$\xi = \frac{b_{1_{yx}} - b_{2_{yx}}}{s_{1b_{yx}}} \qquad (8-20)$$

verwendet.

9. Ergebnisse

9.1 Innerhalb der Versuchsgruppen

Der Übersichtlichkeit wegen wird nur eine Versuchsreihe mit Merkmalswerten wiedergegeben.

Name	U_{min} µV	U_{max} µV	ΔU µV	tg φ	t_{max} min
E.	720	1600	880	1,562	7,0
L.	420	800	380	0,740	7,0
L.	740	1640	900	0,827	11,0
M.	920	1880	960	1,810	6,0
M.	460	1240	780	1,124	8,0
R.	460	780	320	0,461	9,0
Sch.	340	1000	660	1,714	6,0
W.	400	880	480	0,827	8,0
W.	440	1100	660	1,303	8,0

Tab. 1 Werte der Zeit-Spannungs-Diagramm-Merkmale U_{min}, U_{max}, ΔU, tgφ und t_{max} für 9 normale Vpn bei Summenableitung

Summenableitung		Normale Vpn N = 49	Hirntrauma N = 14	Mangeldurchblutung N = 14	ohne Ronicol^R N = 9	mit Ronicol^R N = 9
U_{min}	$\bar{x}$	466,9	485,7	447,1	544,4	535,6
	$s_{\bar{x}}$	21,8	47,8	46,8	66,0	75,7
	s	152,4	178,8	175,0	198,0	227,1
U_{max}	$\bar{x}$	1071,8	1014,3	978,6	1213,3	1246,7
	$s_{\bar{x}}$	47,9	60,5	94,9	134,6	176,3
	s	335,1	226,3	355,0	403,9	529,2
ΔU	$\bar{x}$	604,9	528,6	531,4	668,9	711,1
	$s_{\bar{x}}$	30,6	27,6	63,4	77,8	113,4
	s	213,9	103,1	237,4	233,5	340,2
$tg\varphi$	$\bar{x}$	0,959	0,756	0,812	1,162	1,071
	$s_{\bar{x}}$	0,053	0,054	0,111	0,158	0,198
	s	0,369	0,203	0,418	0,474	0,595
t_{max}	$\bar{x}$	7,3	7,4	8,6	7,8	7,3
	$s_{\bar{x}}$	0,2	0,4	0,4	0,5	0,5
	s	1,4	1,4	1,4	1,6	1,4

Tab. 2 Werte $\bar{x}$, $s_{\bar{x}}$ und s der Größen U_{min}, U_{max}, ΔU, $tg\varphi$ und t_{max} bei Summenableitung von normalen Vpn, mit Hirntrauma, Mangeldurchblutung und Ronicol. Bei den zwei Ronicol-Gruppen handelt es sich um die gleichen Vpn.

Einzelableitung		Normale Vpn N = 64	Mangeldurchblutung N = 28
U_{min}	$\bar{x}$	228,0	224,3
	$s_{\bar{x}}$	10,6	13,8
	s	84,5	72,8
U_{max}	$\bar{x}$	552,0	492,9
	$s_{\bar{x}}$	24,3	34,7
	s	194,1	183,6
ΔU	$\bar{x}$	322,0	267,1
	$s_{\bar{x}}$	17,1	24,8
	s	137,2	131,5
$tg\varphi$	$\bar{x}$	0,503	0,364
	$s_{\bar{x}}$	0,026	0,036
	s	0,206	0,190
t_{max}	$\bar{x}$	7,1	8,5
	$s_{\bar{x}}$	0,2	0,3
	s	1,3	1,5

Tab. 3 Werte $\bar{x}$, $s_{\bar{x}}$ und s der Größen U_{min}, U_{max}, ΔU, $tg\varphi$ und t_{max} bei Einzelableitung von normalen Vpn und Vpn mit cerebraler Mangeldurchblutung

Korrelationswerte:

Abhängigkeit	Normale Vpn N = 49	Hirntrauma N = 14	Mangel-durchblutung N = 14
$U_{max} = f(U_{min})$	0,879	0,897	0,807
$tg\varphi = f(U_{min})$	0,613	(0,102)	(0,434)
$tg\varphi = f(U_{max})$	0,657	(0,345)	0,717
$tg\varphi = f(\Delta U)$	0,703	0,566	0,803

Tab. 4 Korrelationskoeffizienten der Variablen von normalen Vpn, Vpn mit Hirntrauma und Mangeldurchblutung bei Summenableitung. Eingeklammerte Werte sind nicht signifikant unterschiedlich von Null.

Abhängigkeit	ohne Ronicol^R N = 9	mit Ronicol^R N = 9
$U_{max} = f(U_{min})$	0,924	0,898
$tg\varphi = f(U_{min})$	(0,377)	0,765
$tg\varphi = f(U_{max})$	(0,548)	0,909
$tg\varphi = f(\Delta U)$	0,692	0,923

Tab. 5 Korrelationskoeffizienten der Kurvenvariablen von 9 normalen Vpn vor und nach Ronicolinfusion bei Summenableitung. Eingeklammerte Werte sind nicht signifikant unterschiedlich von Null.

Abhängigkeit	Normale Vpn N = 64	Mangel-durchblutung N = 28
$U_{max} = f(U_{min})$	0,808	0,805
$tg\varphi = f(U_{min})$	0,459	0,498
$tg\varphi = f(U_{max})$	0,737	0,403
$tg\varphi = f(\Delta U)$	0,845	0,656

Tab. 6 Korrelationskoeffizienten der Kurvenvariablen von normalen Vpn und Vpn mit Mangeldurchblutung bei Einzelableitung

9.2 Vergleich der Versuchsgruppen

Erreichte oder überschritt ein Prüfquotient die Schranke $2\alpha = 0,05$, so wurde das Ergebnis als signifikant unterschiedlich bezeichnet und in den folgenden Tabellen mit ungleich ($\neq$) vermerkt. Lag kein signifikanter Unterschied vor, so wurde ein Gleichheitszeichen (=) gesetzt. Wiesen zwei Versuchsreihen mit $2\alpha = 0,07$ in Richtung eines bestehenden Unterschiedes, so wurde der 2α -Wert 0,07 unter das Gleichheitszeichen gesetzt ($\overset{=}{0,07}$).

	U_{min} µV	U_{max} µV	ΔU µV	$tg\varphi$	$t_{max\ min}$
Varianz	=	$\neq$	$\neq$	$\neq$	=
Mittelwert	=	=	= 0,07	=	=

Tab. 7 Vergleich der Varianzen und Mittelwerte der Kurvenvariablen zwischen normalen Vpn und 14 Vpn mit Hirntrauma bei Summenableitung

	U_{min} µV	U_{max} µV	$U_{max-min}$ µV	tg φ	t_{max} min
Varianz	=	=	=	=	=
Mittelwert	=	=	=	= 0,20	≠

Tab. 8 Vergleich der Varianzen und Mittelwerte der Variablen zwischen 49 normalen Vpn und 14 Vpn mit cerebraler Mangeldurchblutung

	U_{min} µV	U_{max} µV	$U_{max-min}$ µV	tg φ	t_{max} min
Varianz	=	=	=	=	=
Mittelwert	=	= 0,15	= 0,07	≠	≠

Tab. 9 Vergleich der Varianzen und Mittelwerte der Kurvenvariablen von 32 normalen Vpn und 14 Vpn mit cerebraler Mangeldurchblutung bei Einzelableitung

	U_{min} µV	U_{max} µV	$U_{max-min}$ µV	tg φ	t_{max} min
Varianz	=	=	=	=	=
Mittelwert	=	=	=	=	=

Tab. 10 Vergleich der Varianzen und Mittelwerte der Variablen von 9 Vpn vor und nach 2500 mg Ronicol bei Summenableitung

	$U_{max}=f(U_{min})$	$tg\varphi = f(U_{min})$	$tg\varphi = f(U_{max})$	$tg\varphi = f(\Delta U)$
Normal Vpn-Hirntrauma	$\neq$	r nicht sig.* $\neq 0$	r nicht sig. $\neq 0$	=
Normal Vpn-Mangeldurchblutung	= 0,07	r nicht sig. $\neq 0$	=	=

Tab. 11 Vergleich der Regressionsgeraden bei Summenableitung zwischen 49 normalen Vpn und 14 Vpn mit Hirntrauma bzw. cerebraler Mangeldurchblutung.

	$U_{max}=f(U_{min})$	$tg\varphi = f(U_{min})$	$tg\varphi = f(U_{max})$	$tg\varphi = f(\Delta U)$
Normal Vpn-Mangeldurchblutung	= 0,07	$b_1yx=b_2yx$	$\neq$	$\neq$

Tab. 12 Vergleich der Regressionsgeraden bei Einzelableitung zwischen 32 normalen Vpn und 14 Vpn mit cerebraler Mangeldurchblutung.

* Das Zeichen sig. bedeutet signifikant.

10. Besprechung der Ergebnisse

Vom visuellen Aspekt konnten die Spannungs-Zeit-Diagramme durch kein Kriterium einer Versuchsgruppe zugeordnet werden. Die Streubreite der Variablen ist so groß, daß sich die vier Stichproben in ihren Merkmalswerten überlagern. Hinzu kommt die durch zweimaliges Ableiten gefundene Inkonstanz des individuellen Kurvenverlaufes.

Auf Grund dieses Überschneidens und der großen Streubreiten hat lediglich eine gruppenstatistische Auswertung Aussagekraft.

10.1 Gesetzmäßigkeiten der Diagramme

Aus den dargestellten Abhängigkeiten ergeben sich folgende Aussagen:

a. Die Augenspannung der aus dem Tageslicht kommenden Vpn stellte sich während der Eingewöhnungszeit auf einen individuellen Mittelwert ein.

b. Bei anschließender Verdunkelung des Untersuchungsraumes sank die Spannung bis zu einem Tiefstwert U_{min}, um dann - trotz anhaltender Verdunkelung - langsam wieder anzuwachsen.

c. Der Endwert dieses Anstiegs wurde nicht untersucht, da er innerhalb der 15 Minuten Dunkelzeit nicht beendet ist und auf Grund der anschließenden Überlagerung durch den Spannungsanstieg - von der Netzhautausleuchtung verursacht - nicht weiter verfolgt werden konnte.

d. Die Wirkung der Retinabelichtung, verdeutlicht durch die verstärkte Spannungszunahme im EOG, zeigt sich erst nach einer Latenz von ein bis drei Minuten.

e. Nach Erreichen der maximalen Spannung U_{max} fällt die Kurve in ähnlicher Form des Anstieges ab; der Endwert wurde nicht untersucht.

f. Je größer ΔU ist, umso sicherer ist der Zeitpunkt der höchsten Spannung im EOG und damit auch der Umkehrpunkt der Spannung anzugeben.

10.2 Ergebnisse innerhalb der Gruppen

Bei der statistischen Auswertung überrascht die für biologische Gegebenheiten bisweilen ungewöhnlich hohe Korrelation einzelner Variablenpaare. Vor allem fielen in sämtlichen Gruppen die hohen Werte der Abhängigkeiten $U_{max} = f(U_{min})$ und $tg\varphi = f(\Delta U)$ auf (Tab.4, 5, 6).

Unerwartet war die Korrelation $tg\varphi = f(U_{min})$, die aus der Abhängigkeit $U_{max} = f(U_{min})$ entnommen wird. Voraussetzung für eine hohe Korrelation einer Spannung mit dem Merkmal $tg\varphi$ ist eine geringe Streuung der Zeit t_{max}; denn nimmt bei größer werdendem Spannungsmaximum auch t_{max} zu, so ist kein Zuwachs der Winkel zu vermerken.

10.3 Gruppenvergleiche

Die in den folgenden Abschnitten mit Hilfe der Statistik zwischen den Stichproben gezeigten Variablenunterschiede finden sich bereits bei dem Vergleich der für jede Gruppe durch arithmetische Mitteilung gefundenen Gruppendurchschnittskurven (Abb.16,17).

10.3.1 Vergleich der Varianzen und Mittelwerte

Bei der Summenableitung ist die Gruppe der Hirnverletzten gegenüber normalen Vpn als einzige signifikant unter-

schiedlich in ihrer Standardabweichung für U_{max}, ΔU und $tg\varphi$ (Tab.7). Auch die Mittelwerte von U_{max} und $tg\varphi$ liegen tiefer als bei normalen Vpn.

Dagegen haben die Vpn mit cerebraler Mangeldurchblutung allein die Tendenz zur heterogenen Varianz von ΔU und $tg\varphi$. Ebenso ist ihr Mittelwert von t_{max} signifikant größer als in der Kontrollgruppe (Tab.8).

Deutlicher zeichnen sich bei Einzelableitung zwischen diesen beiden Gruppen die Unterschiede der Mittelwerte für U_{max}, ΔU und $tg\varphi$ ab, die bei Mangeldurchblutung niederer liegen, während t_{max} im Mittel verlängert ist (Tab.9).

Geht man davon aus, daß die Höhe der Spannung und die Dauer bis zu ihrem Höchstwert vom Stoffwechselgeschehen in der Retina abhängt, so bewirkt ein verzögerter Stoffwechselablauf, bedingt durch mangelnde Zufuhr von Sauerstoff und Substraten, eine Spannungsminderung und bei noch stärkerer Durchblutungsdrosselung eine verlängerte Spannungsanstiegzeit. Da in den Fällen mit cerebraler Mangeldurchblutung diffuse arteriosklerotische Gefäßveränderungen in der Hirnstrombahn beobachtet worden waren, könnte diese Deutung zutreffen.

Sie wird durch Versuche gestützt, bei denen Kohlensäure entweder auf die isolierte Netzhaut einwirkt [16] oder der enucleierte Bulbus unter erhöhtem Gehalt an CO_2 steht [11,15]. Übereinstimmend geben die Autoren ein Absinken der abgegriffenen Spannung an.

Eine künstliche Blutzufuhrdrosselung des Augapfels führt NOELL [18] durch Einwirkung der Zentrifugalkraft auf den Kreislauf von Versuchstieren herbei, während HECK und

PAPST [13] durch Druck auf den in vivo befindlichen Augapfel eine Ischämie der Retina hervorriefen. Regelmäßig sank die EOG-Kurve ab und stieg nach erneuter Durchblutung mehr oder weniger rasch an.

Bei den Hirnverletzten, deren klinische Symptome: Schwindel, Kopfschmerzen und Wetterfühligkeit auch auf eine Irritation des cerebral-vasculären Systems schließen lassen, kann eine Mangelversorgung über die A. ophthalmica wegen ihres frühen Abgangs von der A. carotis interna schwerlich zur Erklärung der obengenannten Ergebnisse herangezogen werden.

Handelt es sich um Meßfehler, was aus den auf p. 16 genannten Gründen als unwahrscheinlich anzusehen ist, so müßten beide Mittelwerte $\bar{x}$ (U_{min}) und $\bar{x}$ (U_{max}) niederer als bei den Normal-Vpn liegen. Das Gesamtniveau beider Variablen läge folglich tiefer. Dies ist nicht der Fall; der Mittelwert $\bar{x}(\Delta U)$ besitzt bei der Gruppe der Hirnverletzten einen niederen Wert.

K. VETTER [24] beobachtete bei Hirnverletzten mit Hilfe der simultan durchgeführten beidseitigen Carotisangiographie eine verlangsamte Cirkulation auf Seiten der substanzgeschädigten Hirnhemisphäre. Ob hiervon auch die A.ophthalmica betroffen ist, konnte nicht festgestellt werden.

Bei sechs der 14 Vpn mit cerebraler Mangeldurchblutung wurden die Variablen der Spannungs-Zeit-Diagramme der minderdurchbluteten Augenseite zusammengefaßt und mit der gesunden Seite verglichen. Die Ursache der Minderdurchblutung war in diesen Fällen überwiegend auf eine Seite beschränkt. Es zeigte sich, daß der Mittelwert

$\bar{x}(t_{max})$ auf einem Signifikanzniveau von 85 % in Richtung eines bestehenden Unterschiedes weist.

Die Versuchsgruppe vor und nach Ronicol-Infusion ließ weder in der Varianz noch in den Variablenmittelwerten der Kurven einen statistischen Unterschied erkennen (Tab.10).

10.3.2 Vergleich der Korrelationen

Die Korrelationskoeffizienten r für $U_{max} = f(U_{min})$ schwanken in den Stichprobengruppen zwischen 0,805 und 0,924; für $tg\varphi = f(\Delta U)$ lagen sie zwischen 0,565 und 0,923. Sie sind ebenfalls signifikant unterschiedlich von Null (Tab. 4,5,6).

Bei der Summenableitung zeigt sich in der Abhängigkeit $tg\varphi = f(U_{min})$ für die Vpn mit Mangeldurchblutung, Hirntrauma und ohne Ronicol kein signifikanter Unterschied gegen Null. Die zwei zuletzt genannten Versuchsgruppen erreichten nicht die Signifikanzschranke in der Abhängigkeit $tg\varphi = f(U_{max})$. Die Gruppe ohne Ronicol zeigte auf den 90 %-Niveau eine Tendenz zum Unterschied.

Bei der Einzelableitung von 32 Normal-Vpn und 14 Vpn mit cerebraler Mangeldurchblutung ergab die Gegenüberstellung der Korrelationskoeffizienten einen gesicherten größeren Wert der Gesunden in den Abhängigkeiten $tg\varphi = f(U_{max})$ und $tg\varphi = f(\Delta U)$ (Tab.6). Für die gleichen Korrelationen zeigten sich signifikante Differenzen bei der Ronicol-Versuchsgruppe (Tab.5).

Da in der Ronicol-Gruppe eine außergewöhnlich hohe Korrelation bei allen vier Abhängigkeiten auffiel, wurde ein

statistisch nicht üblicher Versuch unternommen, dies zu verdeutlichen. Innerhalb aller Stichprobengruppen ergab die arithmetische Mittelung der vier Korrelationskoeffizienten (auch der nicht signifikant von Null unterschiedlichen) einen durchschnittlichen Gruppenwert. Höhe Werte zeigten die Normal-Vpn sowohl bei Summen- als auch bei Einzelableitung mit r = 0,71 gefolgt von Vpn mit Mangeldurchblutung und Hirntrauma zwischen 0,47 und 0,69. Wesentlich höher liegt der Mittelwert der Ronicol-Gruppe mit 0,87. Ob diese enge Abhängigkeit in allen vier Korrelationen der Ronicolwirkung zuzuschreiben ist, konnte nicht geklärt werden.

10.3.3 Vergleich der Regressionsgeraden

Bei der Summenableitung wurden zwischen den Normal-Vpn und Vpn mit Hirntrauma die Regressionsgeraden für $U_{max} = f(U_{min})$ gesichert unterschiedlich gefunden, während der Unterschied zu den Vpn mit Mangeldurchblutung zur auf dem 93 %-Niveau gesichert ist (Tab.11, Abb. 18 bis 20).

Bei Einzelableitung von Normal-Vpn und Vpn mit Mangeldurchblutung erreichten die Regressionsgeraden für $U_{max} = f(U_{min})$ das obengenannte Unterschiedsniveau. In den Abhängigkeiten $tg\varphi = f(U_{max})$ und $tg\varphi = f(\Delta U)$ war bei diesen zwei Personengruppen die Differenz signifikant verschieden (Tab.12).

11. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird nach der Methode von ARDEN, BARRADA und KELSEY [1] das Elektrooculogramm

(EOG) von 77 Versuchspersonen, die sich wie folgt gliedern, aufgezeichnet:

Die erste Gruppe umfaßt 49 augengesunde Vpn, wobei sich 9 nach Infusionen von 2500 mg Ronicol^{R} (ß-Pyridyl-Carbinol) in 500 ml Rheomacrodex^{R} einer zweiten Versuchsreihe unterzogen.

In der zweiten Gruppe sind 14 Vpn aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen zusammengefaßt, die eine klinisch und angiographisch gesicherte cerebrale Mangeldurchblutung aufweisen.

Die restlichen 14 Vpn leiden an einem operativ gesicherten traumatisch bedingten Hirnsubstanzverlust. Es sind Patienten der obengenannten Klinik und des Versorgungskrankenhauses Tübingen.

Bei 32 Normal-Vpn und 14 Vpn mit Mangeldurchblutung wird gleichzeitig mit der Summenspannung beider Augen die Einzelableitung registriert.

Die ausgewerteten Spannungs-Zeit-Diagramme lassen vom Visuellen keine Gruppenzusammengehörigkeit erkennen. Daher wurde versucht, mit gruppenstatistischen Auswertungen und Vergleichen eine Aussage zu sichern.

Zu diesem Zweck wurden Kurvenkardinalpunkte festgelegt und für jedes Diagramm ermittelt. Innerhalb der Gruppen fallen die relativ großen Streubreiten um den Mittelwert der Kurvenmerkmale und die bisweilen hohe Korrelation von Variablenpaaren auf.

Die größte Korrelation (bis zu 0,924) ergab sich innerhalb sämtlicher Gruppen zwischen dem Spannungsminimum U_{min} während Dunkelheit und Spannungsmaximum U_{max} während Helligkeit; sie zeigten sich weiterhin bei der Korrelation der Differenz ΔU und dem durch das Ausleuchten der Retina hervorgerufenen Spannungsanstiegswinkels φ. Die Korrelation dieses Winkels mit U_{max} und U_{min} ergibt ebenfalls, wenn auch nicht sehr große, so doch bei einer größeren Zahl von Probanden gesicherte Korrelationskoeffizienten.

Während sämtliche Stichproben - bezogen auf die Kontrollgruppen - homogene Varianzen für die Kurvenvariablen aufwiesen, ließen die Vpn mit Hirntrauma Heterogenität für U_{max}, ΔU und die Zeit t_{max} vom Anschalten des Lichtkastens bis zum Maximum des Spannungsanstieges erkennen.

Die beiden Patientengruppen zeigen gegenüber den Gesunden teilweise ein niederes Spannungsmaximum. Die Vpn mit cerebraler Mangeldurchblutung weisen eine längere Zeitspanne t_{max} gegenüber der Kontrollgruppe auf.

Die zwei Gruppen vor und nach Ronicol-Infusion konnten nicht unterschiedlich gefunden werden.

Die Korrelationskoeffizienten und Regressionsgeraden der Kurven ließen zwischen den Gruppen auf einem Signifikanzniveau von 95 % in den Abhängigkeiten $tg\varphi = f(U_{max})$ und $tg\varphi = f(\Delta U)$ Unterschiede erkennen.

Die Frage nach dem diagnostischen Wert des Einzel-EOGs bei den obengenannten zwei Krankheitsbildern muß auf Grund der Ergebnisse für den Einzelfall wegen der zu großen Streuung verneint werden. Lediglich in den oben aufgeführten grup-

penstatistischen Werten konnten zwischen den Versuchsgruppen signifikant gesicherte Unterschiede gefunden werden.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. HIRSCHMANN, danke ich für die Stellung des Themas dieser Arbeit und seine stete Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen. Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. TISCHNER, Technische Universität Hannover, und Fräulein Diplom-Psychologin MAYER von der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen, für ihre Ratschläge bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

13. Bibliographischer Nachweis

[1] ARDEN G.B., BARRADA A. and KELSEY J.H.
New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye
Brit. J. Ophthal. 46, 449-467 (1962)

[2] BAUM R.
Untersuchungen über das Ruhepotential des Auges bei neurologischen Erkrankungen
Inauguraldissertation (1966) Tübingen

[3] BECK A.
Über die bei Belichtung der Netzhaut von Eledone moschata entstehenden Aktionsströme
Pflügers Archiv 78, 129-162 (1899)

[4] BERGTOLD F.
Ich rechne mit Integral und Differential,
Stuttgart: Fackelbücherei 1962, p. 35

[5] BRUCKE E. Th. von und GARTEN S.
Zur vergleichenden Physiologie der Netzhautströme
Pflügers Archiv 120, 290-348 (1907)

[6] DEWAR J. and McKENDRICK J.G.
On the physiological action of light
J. Anat. and Physiol. 7, 275 (1873)

[7] DU BOIS-REYMOND, E.
in "Untersuchungen über tierische Elektrizität"
2, 256
Reimer, Berlin (1849)

[8] FENN W.O., GALAMBOS R., OTIS A. and RAHN H.
Corneo-retinae potential in anoxia and acapnia
J. appl. Physiol. 1, 710 (1949)

[9] FENN W.O. and HURSH J.
Movements of the eyes when the lids are closed
Amer. J. Physiol. 118, 8-14 (1937)

[10] FRANCOIS J., VERRIEST G. and de ROUCK A.
EOG as a functional test in pathological conditions of the fundus
Brit. J. Ophthal. 40, 108 (1956)

[11] FUCHS S.
Untersuchungen über die im Gefolge der Belichtung auftretenden galvanischen Vorgänge in der Netzhaut und ihren zeitlichen Verlauf
Pflügers Archiv 84, 425 (1901)

[12] GLIEM H.
ERG und EOG bei Bulbuskontusion
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 168, 513 (1965)

[13] HECK J. und PAPST W.
Über den Ursprung des corneo-retinalen Ruhepotentials.
Bibliographia Ophthalmologica (Bibl. Ophthalm.)
48, 96-107
S. Karger: Basel/New York (1957)

[14] HOLMGREN F.
Über die Retinaströme
Unters. a. d. Physiol. Inst. d. Univ. Heidelberg
3, 278-326 (1880)

[15] KOHLRAUSCH A.
Die elektrischen Vorgänge im Sehorgan
Handbuch der Ophthalmologie 2, 118-171
J. Springer: Berlin (1932)

[16] KÜHNE W. und STEINER J.
Über das elektromotorische Verhalten der Netzhaut
Untersuchungen a. d. Physiol. Inst. d. Univ.
Heidelberg 3, 327-377 (1880)

[17] MARG E.
Development of elektro-oculography standing potential of the eye in registration of the eye movement
Arch. Ophthal. 45, 169-185 (1951)

[18] NOELL K.W.
Site of asphyxial block in mammalian retenae
Appl. physiol. 3, 489 (1951)

[19] PIPER H.
Über das elektromotorische Verhalten der Retina bei Eledone moschata
Archiv für Physiologie 6, 453 (1904)

[20] RIEDEL A.H.
Beitrag zur Kenntnis der photoelektrischen Reaktion des Hummerauges
Z. Biol. 69, 125-140 (1919)

[21] SCHOTT E.
Über die Registrierung des Nystagmus und anderer Augenbewegungen vermittels des Seitengalvanometers
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 140, 79 (1922)

[22] Ten DOESCHATE G. and ten DOESCHATE J.
The ingencence of the state of adaptation on the resting potential of the human eye
Ophthalmologica (Basel) 134, 183-193 (1957)

[23] TÖNNIES F.
Laboratorium für Elektrophysik
Freiburg/Br.

[24] VETTER K.
Verlangsamte Zirkulation auf Seiten der traumatisierten Schädelhälfte
Nervenarzt 7, 314-317 (1964)

[25] WALLER A.J.
Points relating to the Weber-Fechner law
retina; muskle; nerve
Brain 8, 200 (1895)

[26] WEBER E.
Grundriß der medizinischen Statistik
4. Auflage Gustav Fischer Verlag: Jena (1961) p.1o4

[27] WESTERLUND A.
Die Potentialverteilung an der Oberfläche eines Augenmodells
Scand. Arch. Physiol. 26, 129-211 (1912)

[28] Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage
Pharmazeutische Abteilung Geigy, Basel (1960) p.170

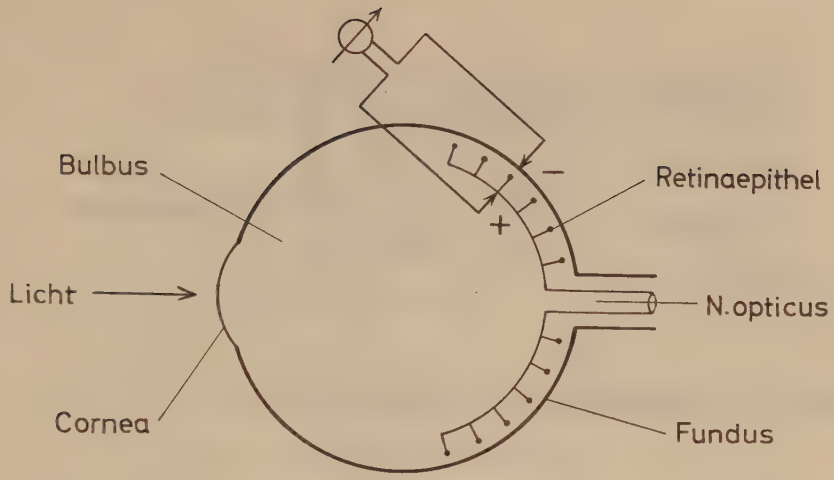

Abb. 1a Vertebratenauge (invers)

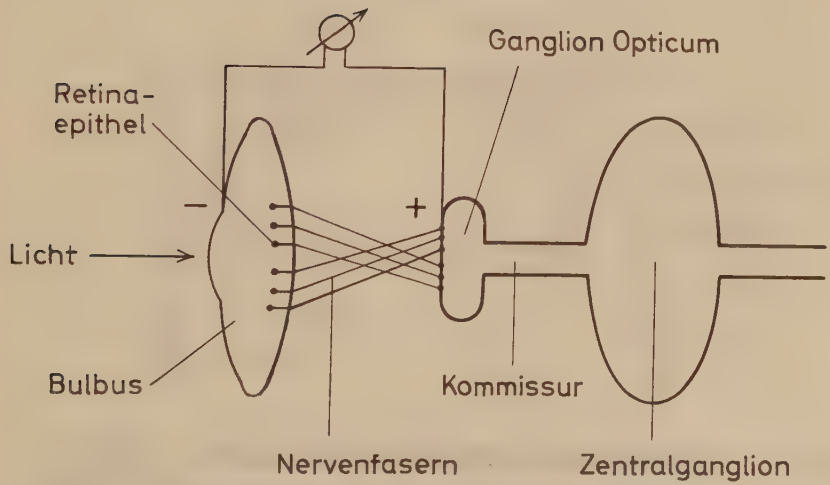

Abb. 1b Cephalopodenauge (evers)

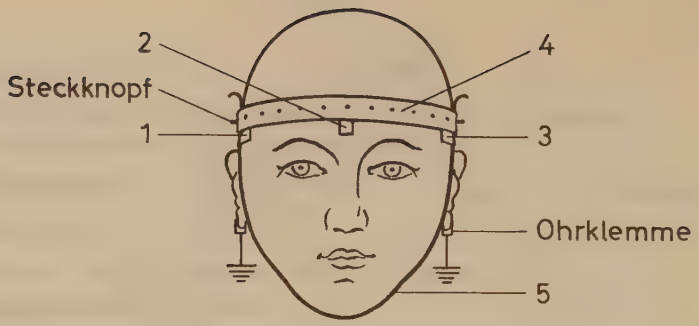

Abb. 2 Befestigung der Elektroden 1,2,3 mit zwei Gummigurten 4,5

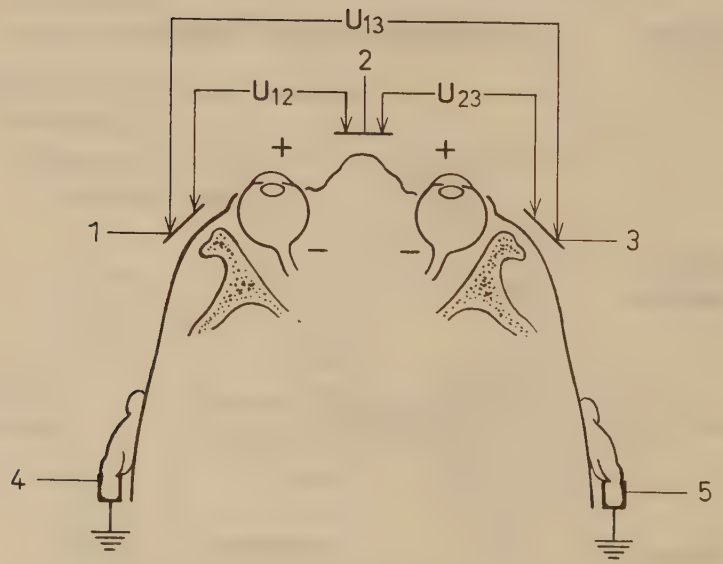

Abb. 3 Anordnung der Elektroden 1,2,3 und ihrer ermittelten Spannungen, 4,5 Ohr-Elektroden U_{12} und U_{23} Spannungen der Einzelaugen U_{13} Summenspannung beider Augen

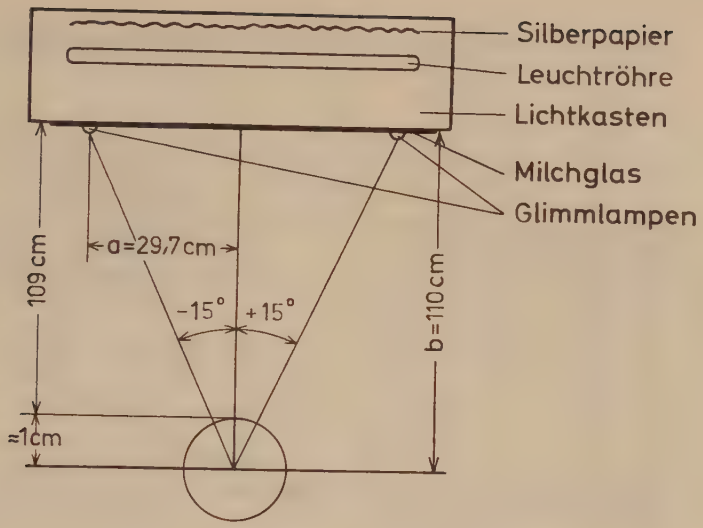

Abb. 4 Versuchsanordnung von oben

$$\operatorname{tg}(\pm 15^\circ) = \pm \frac{29{,}7}{110} \approx \pm 0{,}27$$

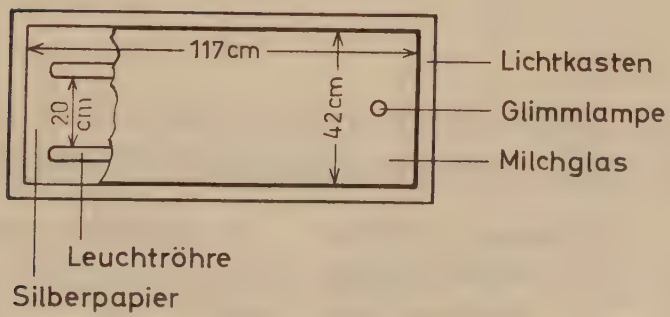

Abb. 5 Versuchsanordnung von vorn bei teilweise entferntem Milchglas

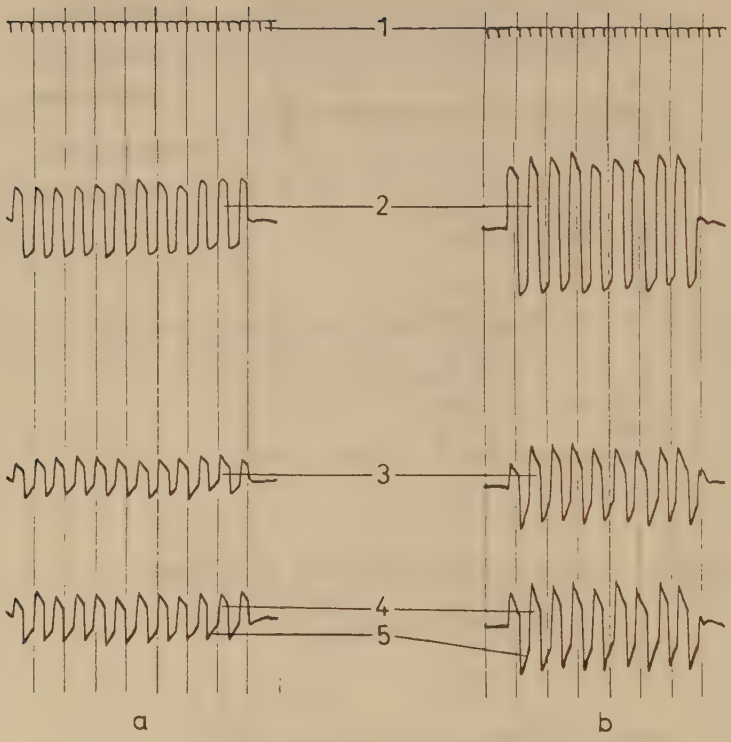

Abb. 6 Beispiel für die im EOG abgeleiteten Augenspannungen einer gesunden Versuchsperson

a während Dunkelheit b während Helligkeit

1 Zeitschreibung 1 sec

2 Ableitung beider Augen

3 Ableitung des rechten Auges

4 Ableitung des linken Auges

5 Zurückgehen des Ausschlages durch Zeit-Konstante des Verstärkers verursacht

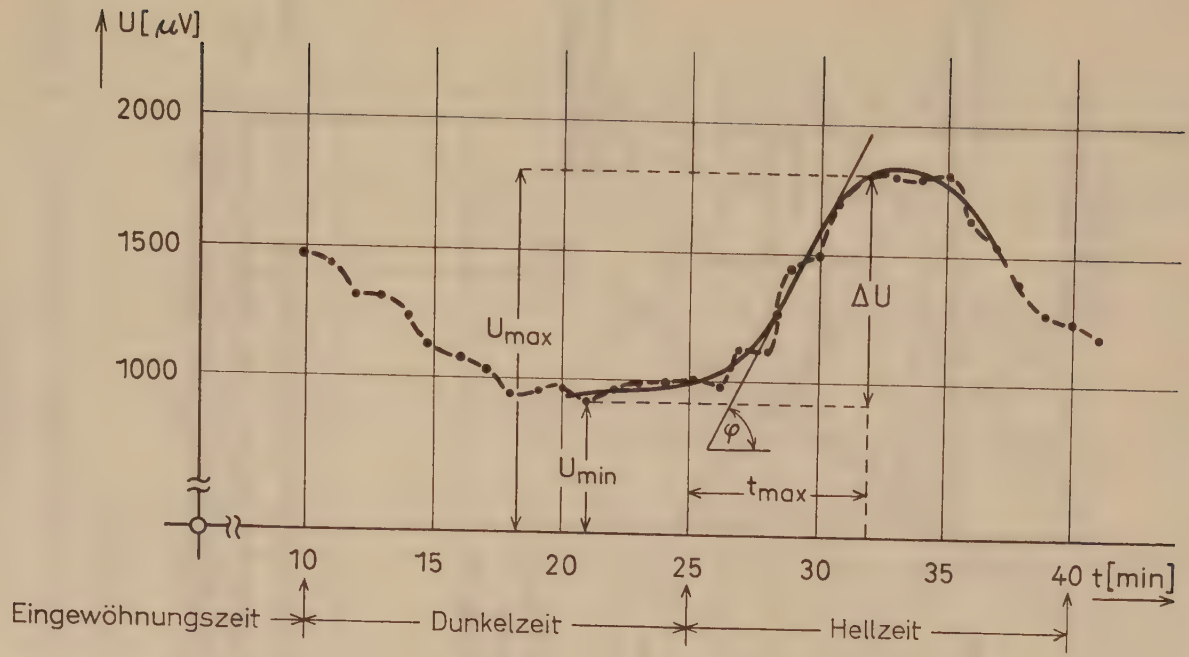

Abb. 7 Spannungs-Zeit-Diagramm einer Normal-Vp bei Summenableitung U_{13} mit eingetragenen Kurvenkoordinatenpunkten. Jm Bereich des Spannungsanstieges wurde die Kurve graphisch geglättet.

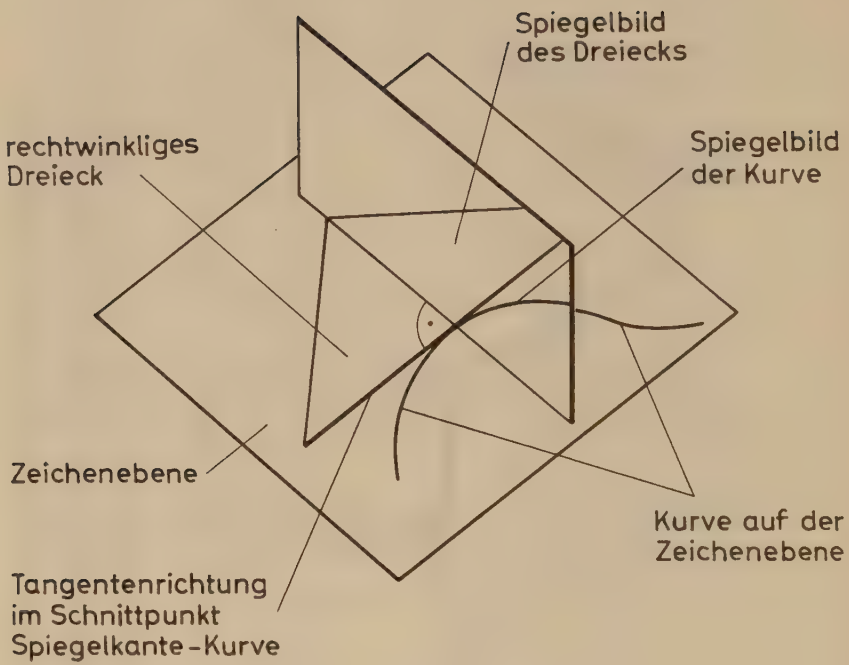

Abb. 8 Ermittlung der Tangentenrichtung für einen Punkt einer Kurve mit Hilfe eines Metallspiegels und eines rechtwinkligen Zeichendreiecks

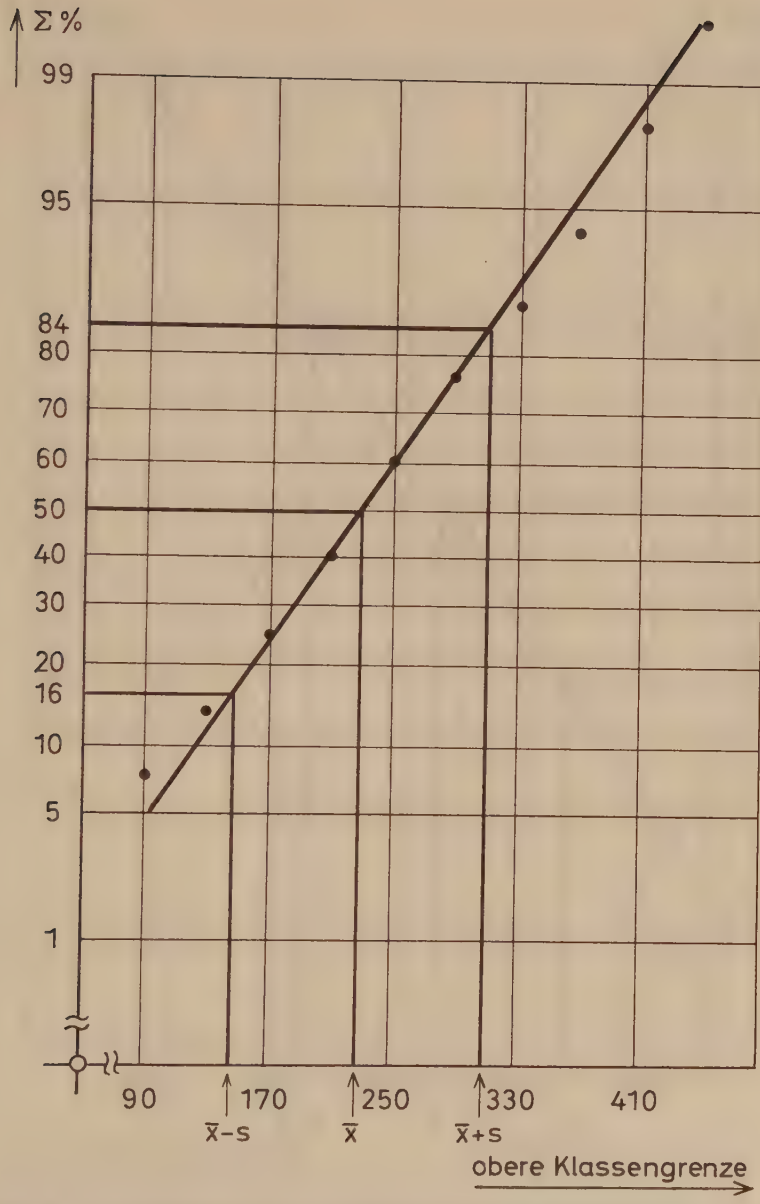

Abb. 9 Darstellung im Wahrscheinlichkeitsnetz

Normalpatienten N = 64
Einzelableitung für U_{min}

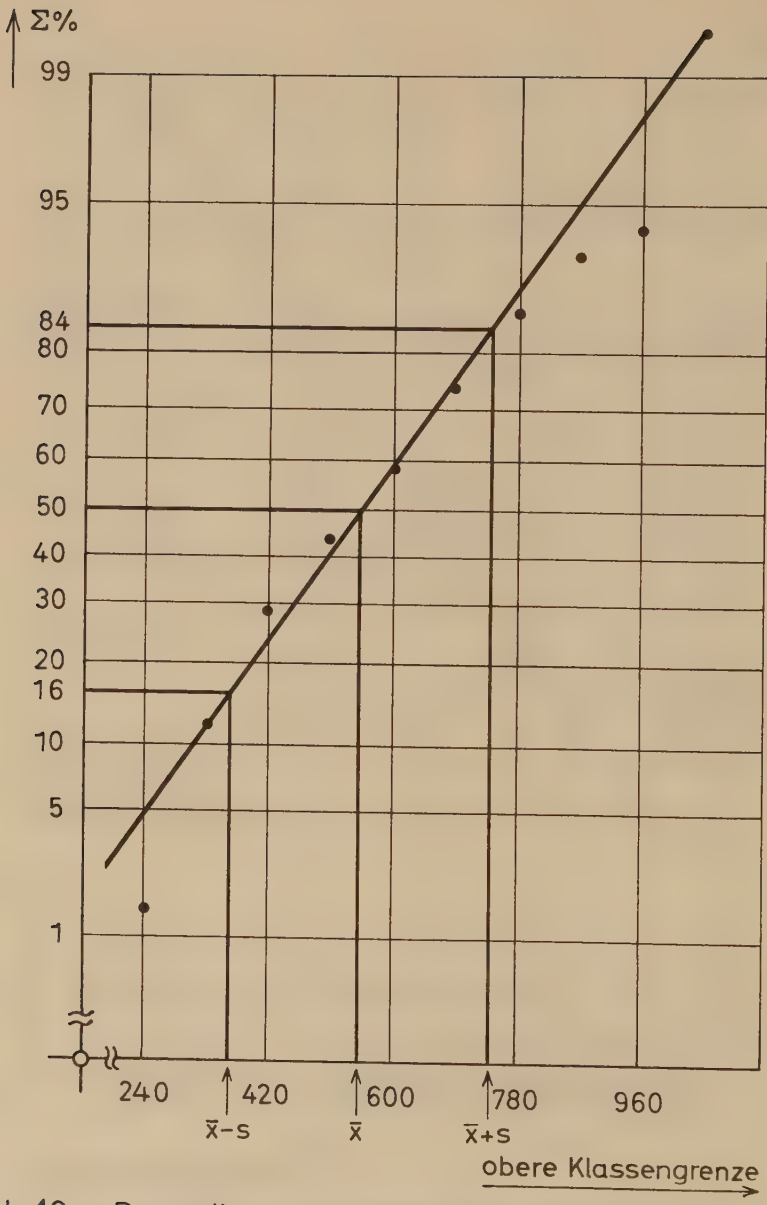

Abb. 10 Darstellung im Wahrscheinlichkeitsnetz

Normalpatienten N = 64
Einzelableitung für U_{max}

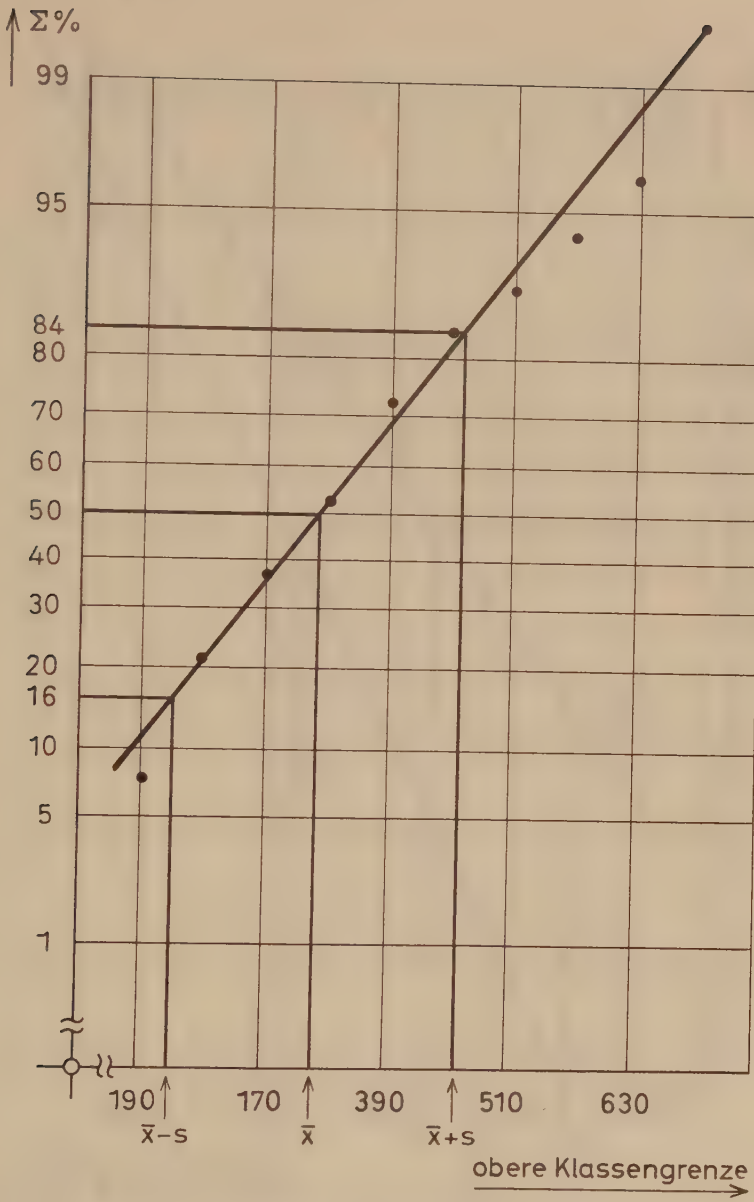

Abb. 11 Darstellung im Wahrscheinlichkeitsnetz

Normalpatienten N = 64
Einzelableitung für ΔU

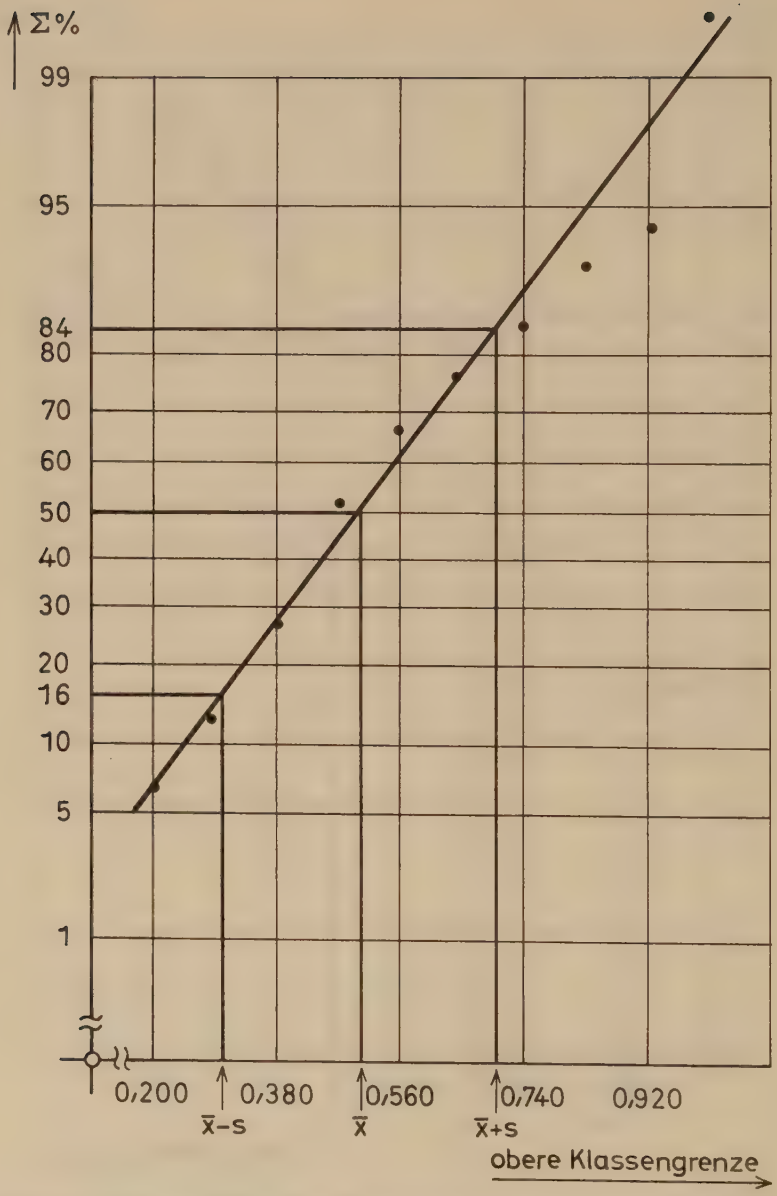

Abb. 12 Darstellung im Wahrscheinlichkeitsnetz

Normalpatienten N = 64
Einzelableitung für tgφ

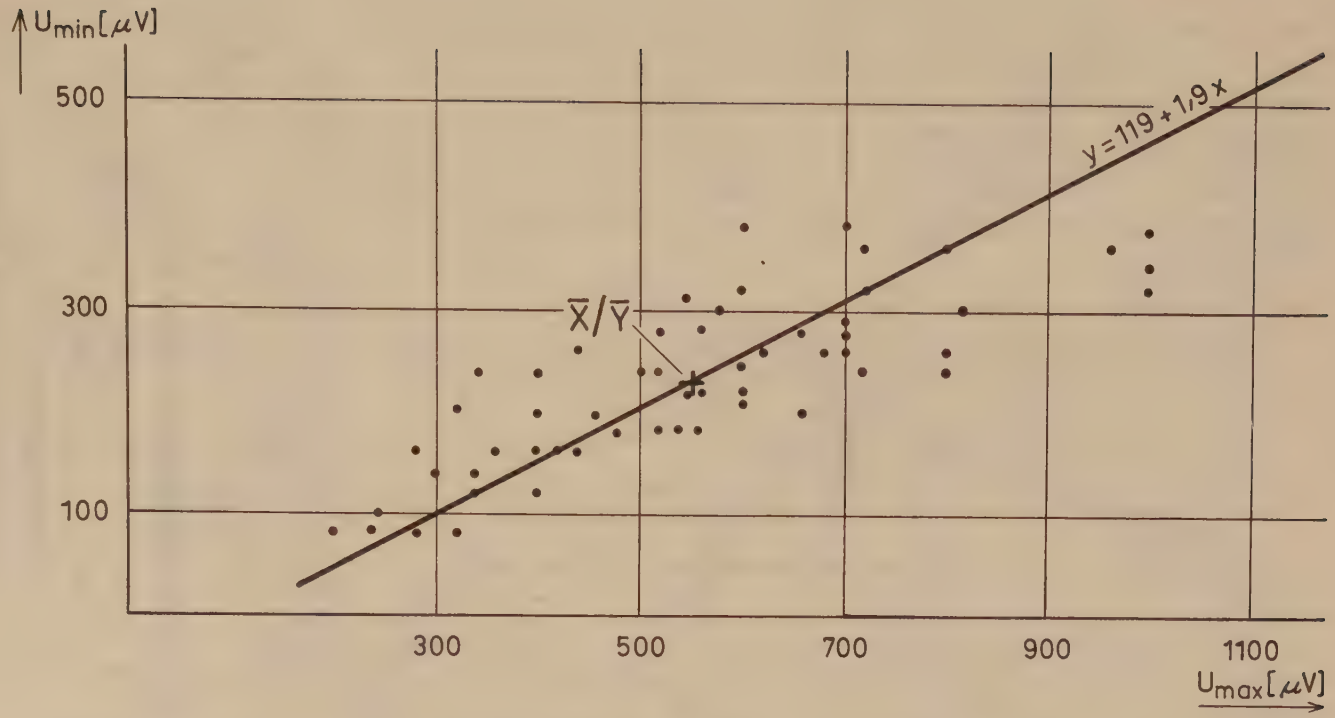

Abb. 13 Regressionsgerade für $U_{min} = f(U_{max})$ bei Einzelableitung

$\bar{X} = 552$ $\bar{Y} = 228$ $N = 64$

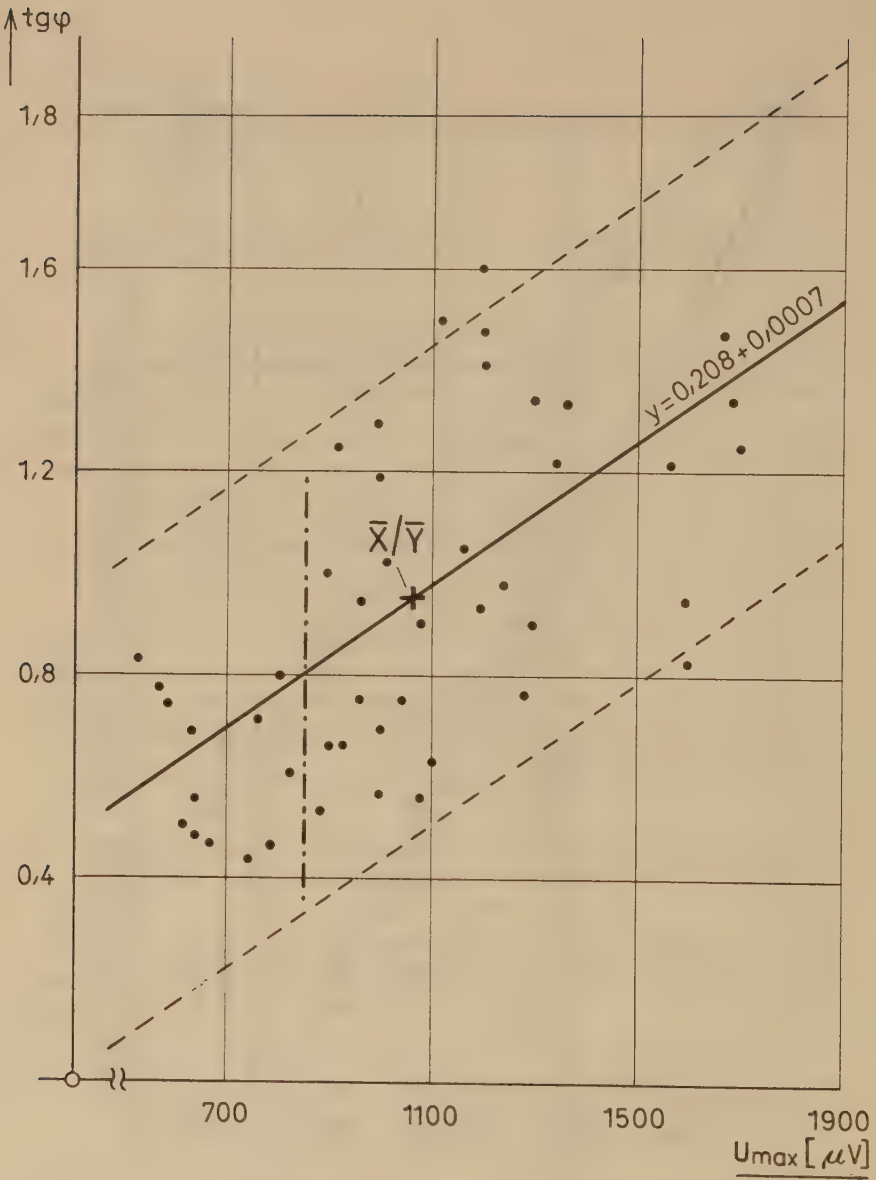

Abb. 14 Normalpersonen: $tg\varphi = f(U_{max})$

$\bar{X}$ = 1071 $\bar{Y}$ = 0,959 N = 49

s_x = 152 s_y = 0,369 r = 0,66

— — — Toleranzgrenzen für $tg\varphi$

·—·—· Toleranzbereich für $tg\varphi = f(U_{max})$

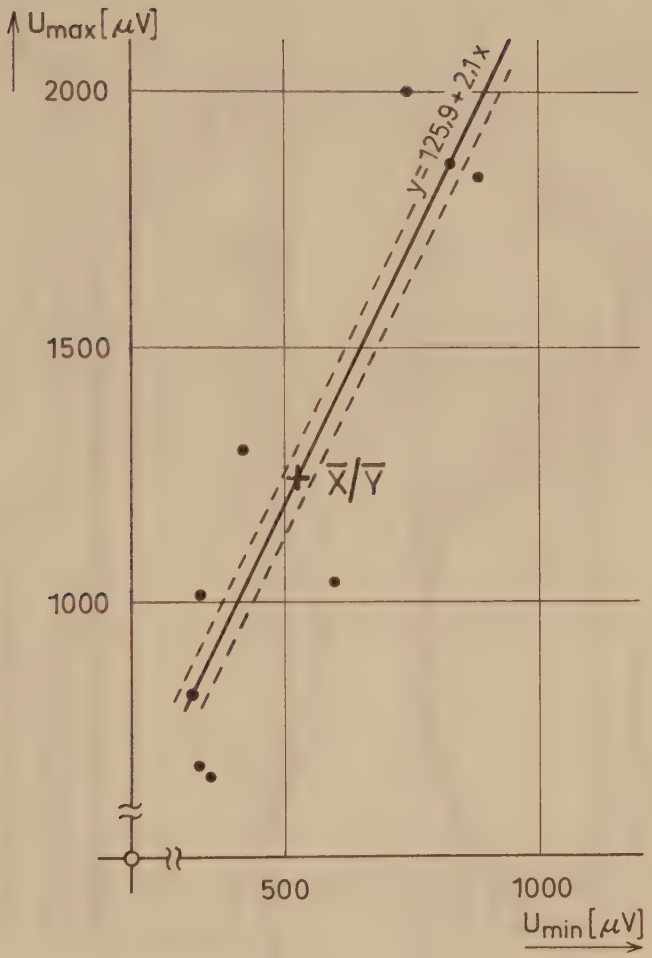

Abb. 15 Versuchspersonen mit Ronicol

– – – Vertrauensgrenzen für $U_{max} = f(U_{min})$

$\bar{X} = 535$ $\bar{Y} = 1246$ $N = 9$

$s_x = 227$ $s_y = 529$ $r = 0{,}90$

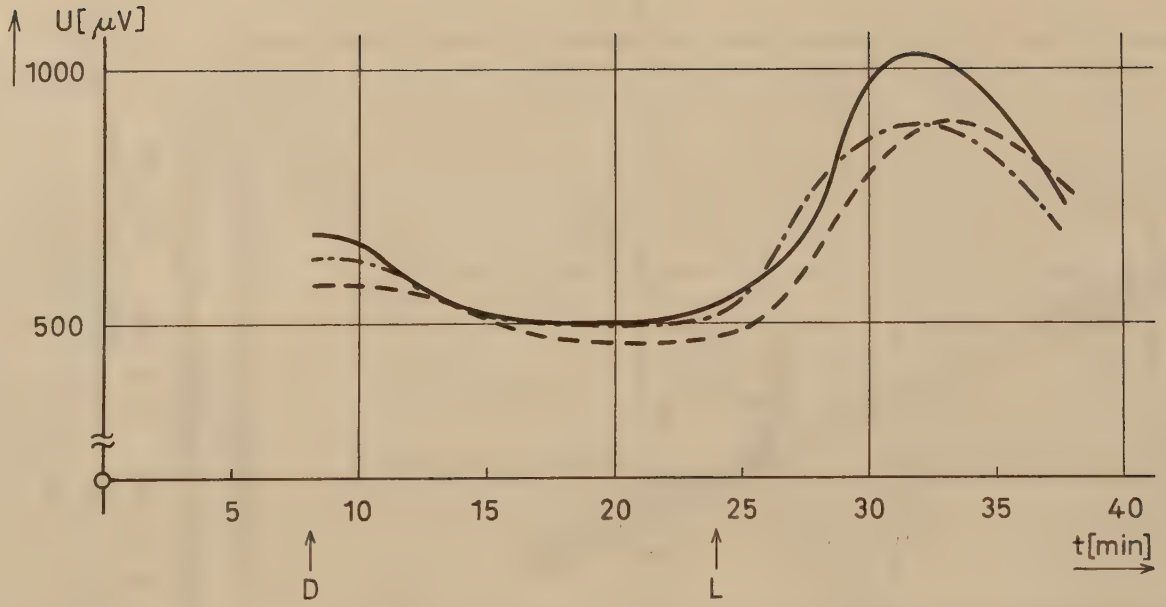

Abb. 16 Durchschnittskurven bei Summenableitung

——— Normalperson N = 49

—·—· Vpn mit Hirntrauma N = 14

– – – Vpn mit Mangeldurchblutung N = 14

D Dunkelheit L Lichtkasten an

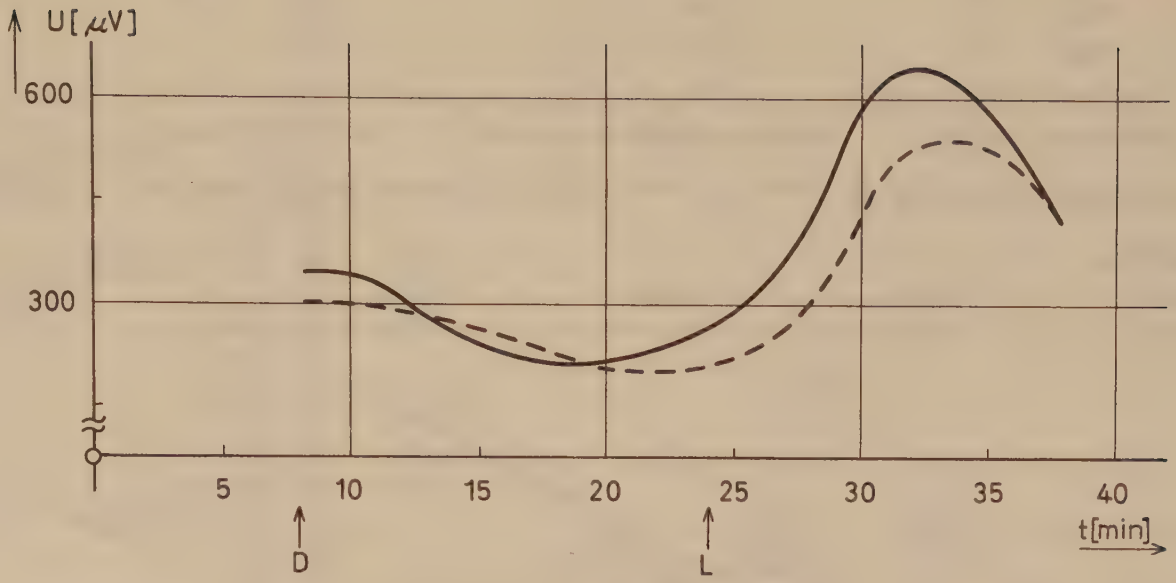

Abb. 17 Durchschnittskurven bei Einzelableitung

——— Normalpersonen N = 64

– – – Vpn mit Mangeldurchblutung N = 28

D Dunkelheit L Lichtkasten an

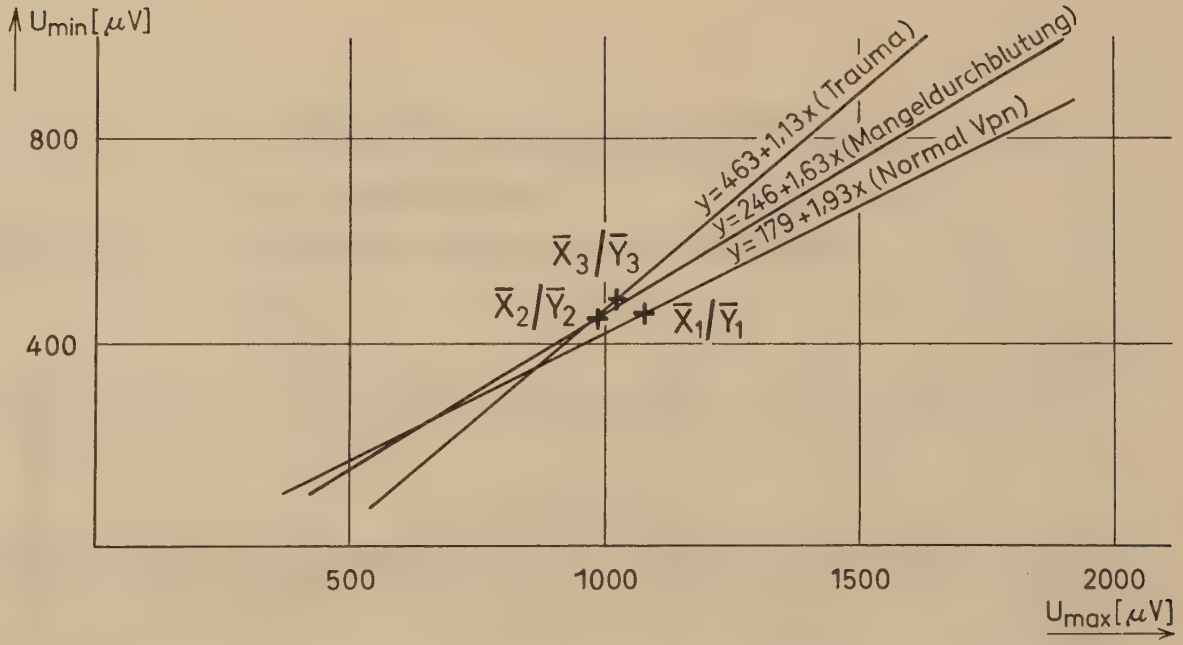

Abb. 18 Vergleich der Regressionsgeraden $U_{min} = f(U_{max})$ bei Summenableitung für

Normalpersonen	Vpn mit Mangeldurchblutung	Vpn mit Hirntrauma
$N_1 = 49$	$N_2 = 14$	$N_3 = 14$
$X_1 = 1071$	$X_2 = 978$	$X_3 = 1014$
$s_{x_1} = 335$	$s_{x_2} = 355$	$s_{x_3} = 226$
$Y_1 = 466$	$Y_2 = 447$	$Y_3 = 485$
$s_{y_1} = 152$	$s_{y_2} = 175$	$s_{y_3} = 178$
$r_1 = 0{,}88$	$r_2 = 0{,}81$	$r_3 = 0{,}89$

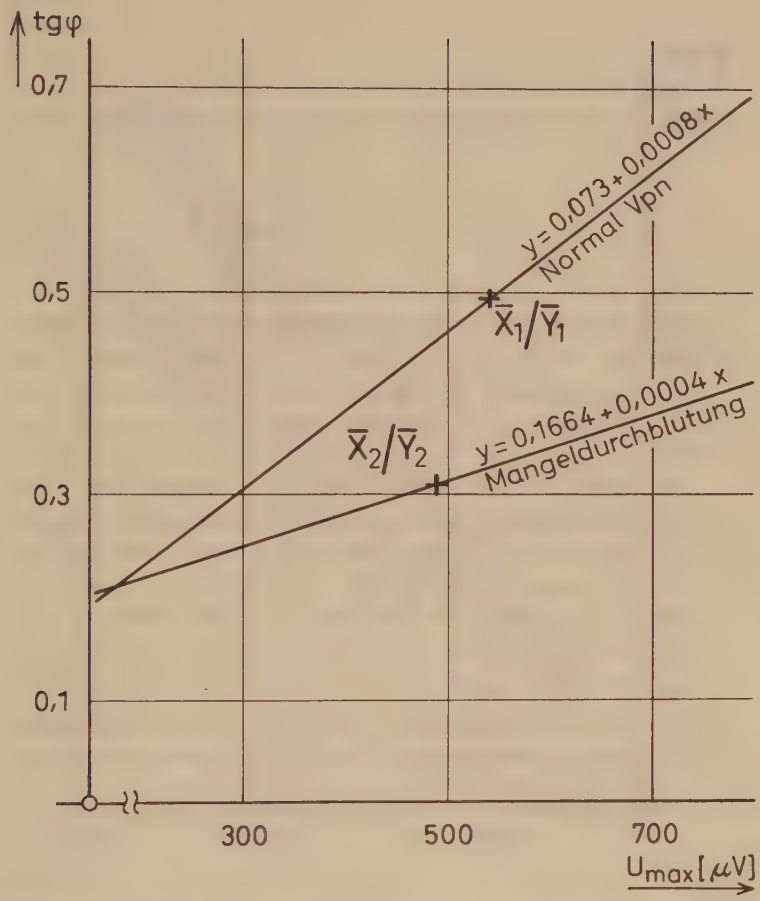

Abb. 19 Vergleich der Regressionsgeraden $tg\varphi = f(U_{max})$ bei Einzelableitung für Normalpersonen und Vpn mit Mangeldurchblutung

N_1	= 64	N_2	= 28
$\bar{X}_1$	= 552	$\bar{X}_2$	= 493
s_{x_1}	= 194	s_{x_2}	= 183
$\bar{Y}_1$	= 0,503	$\bar{Y}_2$	= 0,364
s_{y_1}	= 0,206	s_{y_2}	= 0,190
r_1	= 0,737	r_2	= 0,403

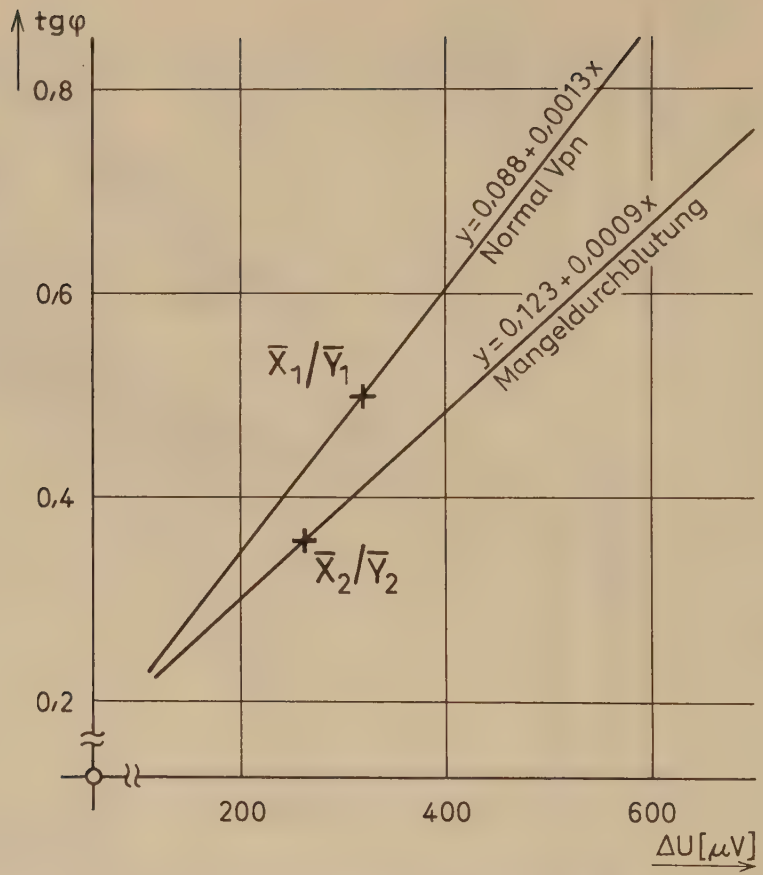

Abb. 20 Vergleich der Regressionsgeraden $tg\varphi = f(\Delta U)$ bei Einzelableitung für Normalpersonen und Vpn mit Mangeldurchblutung

N_1	= 64	N_2	= 28
$\bar{X}_1$	= 322	$\bar{X}_2$	= 267
s_{x_1}	= 137	s_{x_2}	= 131
$\bar{Y}_1$	= 0,503	$\bar{Y}_2$	= 0,364
s_{y_2}	= 0,206	s_{y_2}	= 0,190
r_1	= 0,845	r_2	= 0,656

L e b e n s l a u f

Am 15. April 1943 wurde ich, Heinz-Jürgen Müller, als erstes Kind von Dr. med. Heinz Müller und seiner Ehefrau Gertraud, geb. Grimm, in Zwickau/Sachsen geboren. Seit 1945 ist mein Vater vermißt.

Nach dem Besuch der Volksschule in Wasserburg/Bodensee trat ich 1953 in das Humanistische Gymnasium Lindau im Bodensee ein und legte 1963 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1963 begann ich an der Universität Tübingen mit dem Studium der Medizin. Hier bestand ich 1964 die naturwissenschaftliche, 1966 die ärztliche Vorprüfung und 1970 das Medizinische Staatsexamen. Seit März 1970 bin ich Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft am Diagnostik-Informationssystem der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen.